الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأطفال

إنتان الدم عند الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي مرحلة إحداث الهجوع

Sepsis in Child with Acute Leukemia during Chemotherapy Induction Stage

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. هناء ماجد بديري

بإشراف:

أ. د. عصام أنجق

أستاذ في قسم طب الأطفال– كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2025 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعًا ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور عصام أنبق

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والتقدير والاحترام.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم طب الأطفال وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1–6
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	
.هدف مشروع البحث	
.تصميم البحث وطرائقه	
.مكان وزمان البحث	
.الدراسات المرجعية	
.الاعتبارات الأخلاقية	
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: ابيضاض الدم الحاد Acute Leukemia	**8–17**
1–1– المقدمة (الشيوع و الإنذار)	8
1–2– التصنيف Classification	8 – 9
1–2–1– تمييز الأورمات اللمفاوية عن الأورمات النقوية شكلياً	9
1–3– التظاهرات السريرية للابيضاضات الحادّة	9
1–4– الابيضاض اللمفاوي الحاد Acute Lymphocytic Leukemia	10– 14
1–4–1– تصنيفاته	10
1–4–2– تشخيصه	11
1–4–3– مراحل علاجه	11
1–5– الابيضاض النقوي الحاد Acute Melocytic Leukemia	14–16
1–5–1– الأعراض السريرية	16
1–5–2– العلاج	16

الفصل الثاني: التأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي عند الأطفال	**17-18**
الفصل الثالث: نقص العدلات Neutropenia	**18-19**
3-1- تعريفه و انتشاره	18
3-2- حمى نقص العدلات	19
الفصل الرابع: إنتان الدم Septicemia	**20-27**
4-1- تعريف إنتان الدم و خطورته	20
4-2- التظاهرات السريرية لإنتان الدم	20
4-3- الاستقصاءات المخبرية لإنتان الدم لإنتان الدم و دلالاتها	21
4-4- العوامل الممرضة المسببة لإنتان الدم عند الأطفال	22
4-5- عوامل سوء الإنذار لإنتان الدم	25
4-6- تدبير و معالجة إنتان الدم عند أطفال الابيضاض الحاد	26
4-7- مقاومة العوامل الممرِضة للصادات واسعة الطيف	26
الفصل الخامس: دور الصادات الوقائية عند أطفال الابيضاض الحاد في مرحلة العلاج	**27-28**
5-1- دور الباكتريم في فترة العلاج الكيماوي	28
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	30
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	31
الفصل الثالث: الاستبيان	32
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية	33-48
الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	49-51
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	52-58
الاستنتاجات والتوصيات	59

الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	60
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (1): تصنيف FAB للابيضاض اللمفاوي الحاد	10
الشكل (2): تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد	15
المخططات	**الصفحة**
المخطط (1): توزع الحالات حسب نوع ابيضاض الدم	33
المخطط (2): توزع الحالات حسب نسبة حدوث الإنتان	34
المخطط (3): علاقة جنس المريض بحدوث الإنتان مرضى (ALL)	35
المخطط (4): علاقة جنس المريض بحدوث الإنتان مرضى (AML)	36
المخطط (5): علاقة الفئة العمرية بحدوث الإنتان مرضى (ALL)	37
المخطط (6): علاقة الفئة العمرية بحدوث الإنتان مرضى (AML)	37
المخطط (7): توزع الحالات حسب البؤرة الإنتانية	38
المخطط (8): العلاقة بين نقص العدلات والإصابة بإنتان دم (مرضى الإنتان)	39
المخطط (9): توزع الحالات حسب العوامل الممرضة (مرضى الإنتان)	40
المخطط (10): المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة مرضى (ALL)	42
المخطط (11):المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة مرضى (AML)	42

المخطط (12): علاقة ارتفاع CRP بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	43
المخطط (13): علاقة مدة الاستشفاء بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	44
المخطط (14): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان	45
المخطط (15): علاقة الوفيات بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	46
المخطط (16): علاقة الوفيات بنقص العدلات لدى مرضى الإنتان	47
المخطط (17): علاقة الوفيات ببؤرة الإنتان	48
الجداول	**الصفحة**
الجدول (1): توزع الحالات حسب نوع ابيضاض الدم	33
الجدول (2): توزع الحالات حسب نسبة حدوث الإنتان	34
الجدول (3): علاقة جنس المريض بحدوث الإنتان	35
الجدول (4): علاقة الفئة العمرية بحدوث الإنتان	36
الجدول (5): توزع الحالات حسب البؤرة الإنتانية	38
الجدول (6): العلاقة بين نقص العدلات والإصابة بإنتان دم	39
الجدول (7): توزع الحالات حسب العوامل الممرضة لدى مرضى الإنتان	40
الجدول (8): تحري المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة	41
الجدول (9): علاقة ارتفاع CRP بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	43
الجدول (10): علاقة مدة الاستشفاء بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	44
الجدول (11): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان	45
الجدول (12): علاقة الوفيات بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان	46
الجدول (13): علاقة الوفيات بنقص العدلات لدى مرضى الإنتان	47

الجدول (14): علاقة الوفيات ببؤرة الإنتان	48
الجدول (15): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة	53
الجدول (16): المقارنة حسب التوزع تبعاً للجنس	53
الجدول (17): المقارنة حسب حدوث الإنتان	54
الجدول (18): المقارنة حسب العضيات المسببة للإنتان	55
الجدول (19): المقارنة حسب البؤرة الإنتانية المسببة للإنتان	56
الجدول (20): المقارنة حسب المقاومة للصادات الحيوية	57
الجدول (21): المقارنة حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان	58

تعاريف و مصطلحات

ALL	الابيضاض اللمفاوي الحاد.
AML	الابيضاض النقوي الحاد.
Induction chemotherapy	مرحلة الهدأة أو الهجوع، و هي المرحلة البدئية في علاج الأورام الخبيثة، هدفها القضاء على أكبر عدد ممكن من الخلايا السرطانية و تثبيط إنتاجها.
FAB	نظام التصنيف المعتمد للابيضاضات French-American-British.
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrom متلازمة قصور الأعضاء المتعددة.
الخمج (العدوى)	دخول العامل المُمرِض للعضوية بأيّ طريق مشتبه به أو مثبت بواسطة زرع إيجابي، صبغة نسيجية، أو اختبارات جزيئية ناتجة عن أي مُمْرِض، أو متلازمة سريرية ترتبط باحتمالية عالية للعدوى .يمكن أن تتضمن الأدلة المقبولة الفحص السريري، النتائج المخبرية، أو النتائج الشعاعية.
المتلازمة الالتهابية الجهازية SIRS	و تعرف بوجود علامتين مما يلي، بحيث تكون واحدة على الأقل منها درجة حرارة غير طبيعية أو تعداد كريات الدم البيضاء غير طبيعي : 1. معدل ضربات قلب غير طبيعي (HR): يُعرف بأنه تسارع النبض أكثر من انحرافين معياريين فوق المعدل الطبيعي حسب العمر ،في غياب أي محفزّ خارجي (أدوية، أو ألم) ، أو زيادة غير مفسرة، لأكثر من 0.5 إلى 4 ساعات، أو بطء القلب إلى أقلّ من انحرافين معياريّين حسب العمر في غياب أي محفّز خارجي (دوائي، أو مرض قلبي خلقي) أو انخفاض غير مفسر في HR لأكثر من 0.5 ساعة . 2. تسارع التنفس أكثر من انحرافين معياريين فوق المعدل الطبيعي حسب العمر (أو التهوية الميكانيكية لأسباب غير التخدير أو الأمراض العصبية العضلية الأساسية. 3. درجة حرارة غير طبيعية تُعرّف بأنها حمى (درجة حرارة مركزية 38.5 °C أو انخفاض في درجة الحرارة (درجة حرارة مركزية أقلّ من 36.5 °C. 4. لطاخة دموية تُظهر كريات دم بيضاء غير طبيعية مع تعداد إما مرتفع أو منخفض حسب العمر (ليس بسبب العلاج الكيميائي)، أو وجود أكثر من 10%من العدلات غير الناضجة.
إنتان الدم	متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) الناتجة عن عدوى مثبتة أو تحدث في وجود عدوى مثبتة.
إنتان الدم الشديد	إنتان الدم مع وجود ما يلي :خلل في وظيفة القلب والأوعية الدموية، أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، أو خلل وظيفي في عضوين أو أكثر.
الصدمة الإنتانية	هي إنتان الدم (كما تم تعريفه سابقًا) مع وجود العلامات التالية لخلل وظيفة القلب والأوعية الدموية التي تستمر بعد الإنعاش بالسوائل الوريدية 40 مل/كغ خلال ساعة : - انخفاض في ضغط الدم أقل من النسبة المئوية الخامسة بالنسبة للعمر أوهبوط ضغط الدم الانقباضي لأكثر من انحرافين معياريين تحت المعدل الطبيعي للعمر أو الحاجة إلى دواء مقبض للأوعية للحفاظ على ضغط الدم في النطاق الطبيعي (دوبامين أو إبينفرين أو نورإبينفرين بأي جرعة) أو -اثنان على الأقل من الآتي: - زيادة حامض اللاكتيك الشرياني لأكثرمن ضعفين عن الحد الأعلى للطبيعي. - قلة البول :إنتاج البول أقلّ 0.5 مل/كغ/ساعة. - زيادة زمن عود الامتلاء الشعريّ أكثر من 5 ثوانٍ. - فجوة درجة حرارة الجسم المركزية عن المحيطية≤ ° 3م.
عصيات أور	و هي عبارة عن تكدّسات خطية لطلائع المحبّبات و التي توجد عادةً في الأورومات في ال AML.
MRD-GNB	multidurg- resistant gram–negative bacteria الجراثم سلبية الغرام المقاومة للصادات واسعة الطيف.
BLOOM Syndrom	اضطراب نادر وراثي جسدي متنحّي، يتميز المصابين فيه بقصر قامة و طول أطراف مع طفح جلدي و حساسية ضيائية، إضافة لوجود اضطرابات غدية في بعض الحالات .

الملخّص

المقدمة:

تتمثل معالجة ابيضاض الدم الحاد لدى الأطفال في استخدام استراتيجيات علاجية معقدة تشمل العلاج الكيماوي والعلاج الإشعاعي، وأحيانًا زراعة الخلايا الجذعية .على الرغم من أن هذه العلاجات مكثفة وقد تساهم في زيادة معدلات الشفاء لدى الأطفال، إلا أنّها تؤثر سلبًا على جهاز المناعة، مما يجعل المرضى أكثر عرضة للإصابة بالعدوى، بما في ذلك الإنتان، و خاصة في مرحلة إحداث الهجوع، حيث تعتبر الإنتانات العامل الأوّل المسبّب للوفيّات عند هذه الفئة.

هدف البحث:

الهدف من هذا البحث دراسة نسبة وقوع الإنتان عند الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد (بنوعيه اللمفاوي و النقوي)أثناء المرحلة الأولى من المعالجة الكيماوية (مرحلة إحداث الهجوعInduction) ، و أهم العوامل الممرضة المسببة للإنتان و استجابتها على الصادات و المعالجة المطبقة ، و تحديد نسبة الوفيات ضمن هذه الفئة و علاقتها بالعامل الممرض المسبب و ببؤرة الإنتان.

أهمية البحث:

من المتوقع أن يساهم هذا البحث في تحديد أشيع العوامل الممرضة المسببة لإنتان الدم عند أطفال ابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي مرحلة Induction ونسبة استجابتها للخطة العلاجية التخبرية المطبقة في مشفى الأطفال مما يساهم في تحسين الإنذار.

طريقة البحث:

أجريت الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق دراسة حشدية مستقبلية و تم متابعة المرضى الذين تم تشخيصهم بابيضاض الدم الحاد و تلقوا المرحلة الأولى من العلاج الكيماوي في الفترة الزمنية الممتدة من 2023/1/1 إلى 2024/1/1 .

ضم البحث في نهايته 93 مريضاً من المحققين للشروط ، تم تقسيمهم إلى مجموعتين حسب نمط الابيضاض :

1. مجموعة أولى : المصابين بالابيضاض اللمفاوي الحاد، بلغ عددهم 76 مريضاً بنسبة 81,7%.
2. مجموعة ثانية : المصابين بالابيضاض النقوي الحاد ، بلغ عددهم 17 مريضاً بنسبة 18,3%.

تم متابعة حالاتهم أثناء مراجعتهم لعيادة أمراض الدم مع أخذ القصة السريرية و الفحص السريري و تحديد الأعراض التي طرأت عليهم أثناء فترة العلاج و تحديد إصابتهم بإنتان و حاجتهم إلى استشفاء ،إضافة لإجراء الاستقصاءات المخبرية (CBC–CRP – زرع دم)، و دراسة العوامل الممرضة المسببة و استجابتها للصادات.

النتائج وتحليلها:

- ✓ أُصيبت حوالي نصف الحالات بإنتان وكانت نسبة حدوثه أعلى لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد حيث بلغت 64.7% مقابل 45.3% لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت 11.8% مقابل 9.1% لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- ✓ كان التوضع الصدري أشيع مواقع البؤر الإنتانية لدى المرضى في كلا مجموعتي الدراسة (الابيضاض اللمفاوي الحاد والابيضاض النقوي الحاد)، كما كانت البؤر الإنتانية الصدرية هي أشيع مسببات الوفيات.
- ✓ كانت جراثيم (Enterococcus) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وذلك بنسبة 17.6% في حين كانت جراثيم (Ecoli) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد وذلك بنسبة 36.4%.

الخاتمة:

عموماً، يُعد إنتان الدم اختلاطاً شائعاً لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد خلال فترة الهجوع من العلاج الكيماوي لاسيما حالات الابيضاض النقوي الحاد، مع شيوع التوضع الصدري لبؤر الإنتان.

الكلمات المفتاحية: إنتان الدم، الابيضاض الحاد، العلاج الكيماوي، الهجوع.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

يُعتبر إنتان الدم أشيع مسبب للوفيات عند الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي. لذا سيتم في هذا البحث تحديد (نسبة الوقوع – أشيع العوامل الممرضة المسببة و استجابتها للصادات – علاقته بنقص العدلات – أشيع البؤر الإنتانية– نسبة الوفيات و علاقتها بنقص العدلات و البؤرة الإنتانية).

تساؤلات البحث:

1. ما هي نسبة الإصابة بإنتان الدم عند الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد بنوعيه اللمفاوي و النقوي و الخاضعين للعلاج الكيماوي بمرحلة إحداث الهجوع في مشفى الأطفال الجامعي؟
2. ما هي أشيع العوامل الممرضة المسبّبة للإنتان عند أطفال الابيضاض الحاد أثناء تطبيق المرحلة الأولى من العلاج الكيماوي Induction و استجابتها للمعالجة التخبرية للصادات؟
3. ما هي نسبة الوفيات عند الفئة المذكورة و ما علاقتها ببؤرة الإنتان و العامل الممرض المسبب؟

هدف مشروع البحث:

الهدف من هذه الرسالة دراسة نسبة وقوع الإنتان عند الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد (بنوعيه اللمفاوي و النقوي) أثناء المرحلة الأولى من المعالجة الكيماوية (مرحلة إحداث الهجوعInduction) ، و أهم العوامل الممرضة المسببة للإنتان و استجابتها على الصادات و المعالجة المطبقة ، و تحديد نسبة الوفيات ضمن هذه الفئة و علاقتها بالعامل الممرض المسبب و ببؤرة الإنتان.

مبررات البحث:

من المتوقع أن يساهم هذا البحث في تحديد أشيع العوامل الممرضة المسببة لإنتان الدم عند أطفال ابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي مرحلة Induction، ونسبة استجابتها للخطة العلاجية التخبرية المطبقة في مشفى الأطفال مما يساهم في تحسين الإنذار.

محدوديات البحث:

- الاستخدام العشوائي للصادات الفموية من قبل المرضى قبل فترة الاستشفاء مما يعطي سلبية كاذبة للزرع.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية (مستقبلية)، تضمنت جميع الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction في الفترة الزمنية الممتدة من2023/1/1 إلى 2024/1/1.

طريقة البحث:

- ✓ تم جمع بيانات المرضى من خلال إملاء استمارة خاصة تضمنت الكثير من المعطيات منها: (الاسم – العمر – الجنس – العمر عند تشخيص الابيضاض – الإصابة بإنتان دم خلال فترة العلاج الكيماوي Induction – الأعراض السريرية عند القبول – المخبريات (التعداد العام – تعداد العدلات – CRP – نتيجة زرع الدم و التحسس) –الخطة العلاجية المتبعة (الصادات المطبقة) –الاستجابة للعلاج).

معايير القبول والاستبعاد من الدراسة:

معايير القبول:

- جميع الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

معايير الاستبعاد:

- الأطفال المشخصين بالابيضاض الحاد في مشفى الأطفال المنقطعين عن العلاج والغير متابعين بشكل جيد.
- الأطفال المُشخصين والمُعالجين خارجياً.

جمهرة الدراسة:

جميع الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد بنوعيه الخاضعين للعلاج الكيماوي في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction والذين تتراوح أعمارهم (شهر – 14سنة).

عينة الدراسة (مجموعة الدراسة):

جميع الأطفال المقبولين في الشعب المختلفة في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق المصابين بابيضاض الدم الحاد، الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction في الفترة الممتدة بين (2023/1/1–2024/1/1) والمحققين لمعايير القبول والاستبعاد.

مكان وزمان الدراسة:

- المكان: الشعب المختلفة في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق.
- الزمان: في الفترة الواقعة ما بين (2023/1/1) وحتى (2024/1/1).

الموارد المتاحة:

من موارد مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى: دراسة صينية تم إجراؤها في مشفى أمراض الدم في الأكاديمية الصينية للأبحاث الطبية وتم نشرها على موقع pubmed عام 2021:

Analysis of bloodstream infections in children with acute myeloid leukemia during induction chemotherapies. [78]

الدراسة الثانية: و هي دراسة تم إجراؤها في قسم الأطفال في جامعة Anhui الصينية في الفترة الممتدة (2015 –2019) وتم نشرها على موقع pubmed عام 2022:

Single Center Clinical Analysis of Bloodstream Infection Pathogens in Children with Acute Leukemia.[79]

الدراسة الثالثة: و هي دراسة برازيلية تم إجراؤها في مشفى Boldini (2009–2017) ونشرت عام 2022:

Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections.[80]

الدراسة الرابعة: وهي دراسة هندية قام بها Binitha Rajeswari[81] وزملاؤه في الهند، ونشرت في مجلة Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology عام 2018 بعنوان:

Infections during Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia – Profile and Outcomes: Experience from a Cancer Center in South India.

خلاصة الدراسات المرجعية:

- أجريت الدراسة الصينية الأولى على 204 مريضاً (116 ذكور–88 إناث) مصابين بابيضاض نقوي حاد، بعمر وسطي 8 سنوات (1– 14 سنة) خلال مرحلة تطبيق Induction، في الفترة الممتدة (2009– 2015):

معدل الإصابة بإنتان الدم عند مرضى AML في مرحلة Induction من التطبيق 13.7%، مع سيطرة للجراثيم إيجابية الغرام بنسبة 53.3%، سلبية الغرام بنسبة 40%، الفطور بنسبة 6.7%.

أشيع عامل ممرض مسبب للإنتان في مرحلة Induction العقديات سلبية الكواغيولاز Coagulase Negative Streptococcus بنسبة 26.7%، تليها الإيشريشيا الكولونية Ecoli بنسبة 13.3%.

معدل الوفيات المتعلقة بإنتان الدم 28.6%، وأشيع بالإنتان بسلبيات الغرام والفطور بنسبة 75%.

نقص العدلات عامل خطورة مستقل للإصابة بإنتان الدم (معدل وقوع عند المصابين بنقص العدلات بنسبة 16.6% مقابل 5.7% عند مرضى تعداد العدلات أكثر من 500).

- أُجريت الدراسة الصينية الثانية على 93 مريضاً إيجابي زرع الدم من مرضى الابيضاض الحاد خلال فترة 4 سنوات (2015 –2019) في قسم الأطفال مشفى جامعة Anhui الصينية:

شكل نقص العدلات عامل خطورة مستقل للإصابة بإنتان الدم بمعدل وقوع 83.8%، سيطرت الجراثيم سلبية الغرام بنسبة 58% (الإيشريشيا الكولونية Ecoli بنسبة 15.1% – الكليبسيلا Klebsella بنسبة 13.9% – الزائفة الزنجارية Pseudomonas Argenosa بنسبة 6.5% – المكورات المعوية Enterococcus بنسبة 6.5%.

عند مرضى ALL سيطرت سلبيات الغرام بنسبة 60.8% مقابل 39.2% لإيجابيات الغرام، على العكس عند مرضى AML سيطرت إيجابيات الغرام بنسبة 52.6% مقابل 47.4% لسلبيات الغرام.

نسبة المراضة الأعلى وسوء الحالة العامة وتطور قصور أعضاء متعدد وصدمة إنتانية وجد بنسبة كبيرة عند الإصابة بالزائفة الزنجارية Pseudo.

13.9% من الحالات مقاومة للصادات واسعة الطيف ، بالنسبة للجراثيم سلبية الغرام 42.9% منها مقاومة لل B–Lactamaces (سيفالوسبورينات والبنسلينات)، 15.4% من سلالات الكليبسيلا الرئوية مقاومة لزمرة Carbapenemase (ميروبنيم , ايميبنيم, دوريبنيم....), سلالات المكورات المعوية مقاومة لزمرة β–Lactamaces بنسبة 33.3%، بينما بالنسبة للجراثيم إيجابية الغرام 13.3% من

المكورات العقدية سلبية الكواغيولاز مقاومة للميتسيلين، بينما لم تسجل العقديات الرئوية والمكورات المعوية مقاومة لكل من فانكومايسين –لنزوليد – تارغو (تيكوبلانين).

البروتين C الارتكاسي CRP والبروكالسيتونين PCT أعلى بشكل واضح عند الإصابة بسلبيات الغرام منه في إيجابيات الغرام.

- أجريت الدراسة البرازيلية على 259 مريضاً خلال 9 سنوات، وجد أن معدل وقوع إنتان الدم عند أطفال ابيضاض الدم الحاد خلال فترة التطبيق الكيماوي 19.3%، وبالاعتماد على النتائج المخبرية 78% تم كشف عامل ممرض واحد مسبب للإنتان، 6% من الحالات كان المسبب أكثر من عامل ممرض باعتماد نتائج الزروعات، وكانت نتيجة زروعات الدم سلبية بنسبة 3.9%، وشكلت الإنتانات المعوية 75%، الصدرية 12.5%، وبنسبة 15% حالات غير عرضية لمرضى مع زروعات إيجابية، أشيع التظاهرات القلاعات فموية بنسبة 39.4% ناتجة عن إنتان بالحلأ Herps في 35.3% من الحالات, تقرحات فموية في 17.6%, فطريات فموية بنسبة 16.7%.

- أُجريت الدراسة الهندية على 227 مريضاً خلال سنة و نصف، تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين اعتماداً على درجة الخطورة، و تمّ تطبيق العلاج الكيميائي التحضيري وفقاً لبروتوكول برلين–فرانكفورت–مونستر المعدّل. كانت نسبة الإصابة بإنتان 45.8% في فئة الخطورة القياسية، بينما بلغت 54.9% في فئة الخطورة العالية. تواجدت الحمى عند 74.6% من الحالات، مع ملاحظة شيوع بؤر إنتانية رئوية 25%(35مريضاً) ثم الجهاز الهضمي 20%(30مريضاً)، كما لم يوجد بؤرة واضحة للعدوى في 28% من الحالات (42 مريضاً). كانت زروعات الدم إيجابية في 30.6% من الحالات، معظمها لسلبيات الغرام بنسبة80% ، زروعات فطرية مفردة في 3 حالات مع حالتين أخريين مترافقة مع الزائفة.

تم علاج 127 حالة في البداية بمضادات حيوية من الخط الأوّل (سيفالوسبورينات مع أمينوغليكوزيد)، 19 حالة بمضادات حيوية من الخط الثاني (تازوباكتام مع أمينوغليكوزيد)

و4 حالات بمضادات حيوية من الخط الثالث (كاربابنيم مع أمينوغليكوزيد) بناءً على شدّة الإنتان. تم إعطاء مضادات الفطريات في 29 حالة (19.3%)، 24 حالة منها تجريبياً و البقية بناءً على زرع إيجابي للفطور.

تم تدبير 90% من الحالات دون مضاعفات، توفي 8% من الحالات المصابة بإنتان(كان أحدهم مصاباً بالجدري و التهاب الكبد مع اضطراب تخثري). كان معدل الوفيات بالنسبة لجميع مرضى الدراسة 5.3% معظمها ناجم عن الإنتان.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الفوائد: تحديد أشيع العوامل الممرضة المسببة لإنتان الدم عند المرضى المُشخص لهم ابيضاض حاد الخاضعين للعلاج الكيماوي Induction في مشفى الأطفال والمعالجة المتبعة ومعرفة الإنذار لديهم ومقارنة النتائج بدراسات عالمية، وإعطاء فكرة عن فعالية الخطة العلاجية المطبقة في مشفانا.
- المخاطر على المرضى: لا يوجد.
- كما تم أخذ موافقة إدارة مشفى الأطفال.

الباب الأول:

القسم النظري

الفصل الأول : ابيضاض الدم الحاد ACUTE LEUKEMIA :

1-1-المقدمة (الشيوع و الإنذار):

يعبِّر الابيضاض الحاد عن توسع أو تكاثر أحادي النسيلة لمكونات الدم غير الناضجة أو السلائف اللمفاوية أو النقوية . تعدّ ابيضاضات الدم أشيع الأورام الخبيثة في مرحلة الطفولة ، و تشكل ثلث حالات السرطانات الجديدة المشخَصة كل سنة. يشكل الابيضاض اللمفاوي الحاد حوالي 76% من الحالات ، بينما يشكّل الابيضاض النقوي الحاد حوالي 20% من الحالات مع زيادة نسبة حدوثه في الطفولة المتأخرة.[1]

تحسن الإنذار فيما يخص الأطفال المصابين ب ALL بشكل دراماتيكي ملحوظ ، و من خلال المعالجة الكيماوية المطبقة ،حوالي 80-90% من الأطفال المصابين بـ ALL حققوا فترة طويلة بدون نكس.[2,3,4] على الرغم من أن هذه العلاجات مكثفة وقد تساهم في زيادة معدلات الشفاء لدى الأطفال، فإنها تؤثر سلباً على جهاز المناعة، مما يجعل المرضى أكثر عرضةً للإصابة بالعدوى، بما في ذلك الإنتان.[5]

1-2- التصنيف Classification:

الابيضاض الحاد هو عبارة عن استبدال عناصر النقي الطبيعية بخلايا أرومية خبيثة و غير متمايزة.

الأورمات أو الخلايا الأرومية عبارة عن سلائف بدئية فاقدة للكثير من عناصر التمايز. تشكل الأشكال الأرومية في الأحوال الطبيعية أقل من 5% من الخلايا النقوية في نقي العظم مع عدم مشاهدتها في الدم المحيطي فيما عدا فترات من زيادة الإنتاج للعناصر الدموية استجابةً للإنتان .

و على الرغم من أن مشاهدة أكثر من 5% من الأشكال الأرومية في النقي أو مشاهدة الخلايا الأرومية في الدم المحيطي يزيد من خطر احتمال الإصابة بالابيضاض ، فغالباً ما يتظاهر مرضى الابيضاض الحاد بنقي مرتشح بشكلٍ كامل بالأشكال الأرومية.

تم وضع عدد من الأنظمة لتصنيف الخلايا الأرومية الخبيثة متضمنة الناحية الشكلية و الكيميائية الحيوية و النمط الظاهري المناعي و كذلك الشذوذات الصبغية و الجزيئية الوراثية .

تم تصنيف الابيضاضات الحادّة وفق نظام التصنيف المعتمد FAB*، و الذي يعتمد بشكلٍ أساسي على الناحية الشكلية(morphology) للأورمات الابيضاضيّة.[6]

***FAB**: French- American- British نظام التصنيف المعتمد للابيضاضات الحادة.

و يصنّف بشكل أساسي إلى الابيضاض اللمفاوي الحاد ALL و الابيضاض النقوي الحاد AML. و تعدّ الابيضاضات اللمفاوية هي الأشيع في مرحلة الطفولة حيث تشكّل حوالي 80% من حالات الابيضاضات الحادة في هذه المرحلة العمرية [5]. و من الهام التمييز بين نوعي الابيضاض لما في ذلك من اختلاف في الإنذار و في طرق المعالجة.

1-2-1- تمييز الأورمات اللمفاوية عن الأورمات النقوية شكلياً :

من الممكن التمييز بين الأورمات اللمفاوية و الأورمات النقوية عند تشخيص الابيضاض ، فعند استخدام صبغة رايت-غيمزا تبدو الأورمات اللمفاوية ذات مادة نواة ناعمة متجانسة مع نوية باهتة غير متمايزة و هيولى قليلة بلون أزرق فاتح و عادةً دون حبيبات .

في حين أنَّ الأورمات النقوية تختلف عن اللمفاوية بأن سلائفها تملك معدّل أقل من النواة بالنسبة للهيولى، و كروماتين نواة مكوَّن بشكل أفضل و نوية واضحة، أما الحبيبات الهيولية فتكون ظاهرة في الأورمات النقوية مع إيجابية عصيات أور* الأيوزينية المميّزة لبعض أصناف الأورمات النقوية . و مع ذلك ، من الممكن أن تختلط الأورمات النقوية الصغيرة مع الأورمات اللمفاوية بالتشخيص شكليَّاً ، وعندها من الممكن التمييز من خلال جهاز التدفُّق الخلوي FCM أو الدراسات الكيميائية الحيويّة [6].

1-3- التظاهرات السريرية للابيضاضات الحادّة :

إن المظاهر الرئيسية السريرية متشابهة في كل الابيضاضات ، معظم الأعراض و العلامات السريرية ناجمة عن ارتشاح نقي العظم و أعضاء أخرى بالخلايا الأرومية الابيضاضية و تخريب وظيفة نقي العظم. تتظاهر الابيضاضات عند الأطفال في معظم الحالات بشكل مخاتل لعدة أسابيع مع بعض أو أغلب الأعراض و العلامات التالية :

- التعب و الوهن العام .
- الشحوب .
- ترفع حروري .
- الكدمات و الفرفريات .
- الضخامة الكبدية الطحالية .
- الآلام العظمية .
- ضخامة العقد اللمفاوية .

يتقدم و يتطور المرض في الغالبية العظمى من المرضى بشكل سريع . يكون تعداد الدم المحيطي غير طبيعي عند معظم الأطفال مع انخفاض بالخضاب و تعداد الصفيحات مع احتمال وجود خلايا أرومية في الدم المحيطي (ليس بشكل دائم) .

***عصيات أور :** و هي عبارة عن تكدّسات خطية لطلائع المحبّبات و التي توجد عادةً في الأورمات في ال AML.

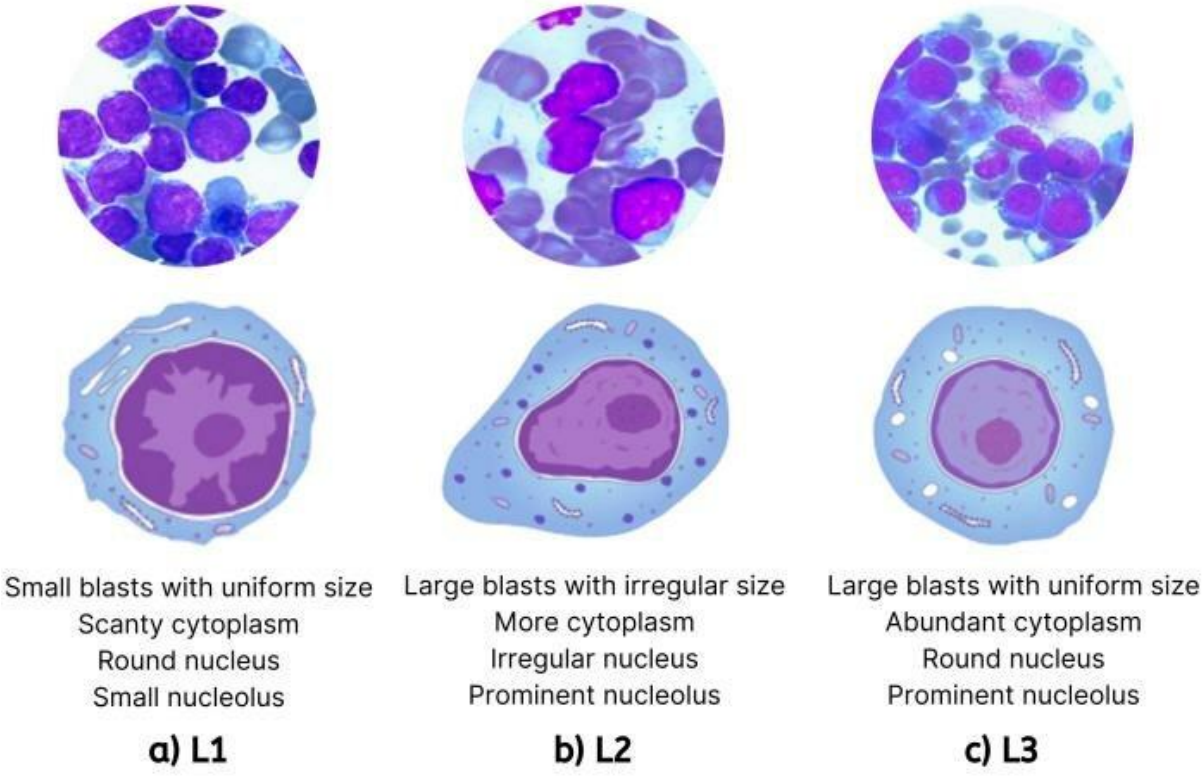
و نادراً ما تظهر أعراض فرط التوتّر القحفي كالصداع و الإقياءات و التي تشير إلى الارتشاح السحائي.
في حين تختلف المظاهر السريرية النوعية و المظاهر المخبرية كما يوجد اختلاف هامّ في نسبة الاستجابة للمعالجة الكيميائيّة و الإنذار بين أنواع هذه الابيضاضات[7] .

1-4- الابيضاض اللمفاوي الحاد Acute Lymphocytic Leukemia :

أشيع بقليل عند الذكور منه عند الإناث ، كما يكثر عند الأطفال المصابين باضطرابات مناعيَة و اضطرابات صبغيّة(متلازمة داون) و رنح توسع الشعريّات.[4]

1-4-1- تصنيفاته:

عادةً يستخدم نظام التصنيف الشكلي المعياري الذي تم وضعه من قبل FAB لتصنيف المظهر الخارجي للأورمات الابيضاضيّة إلى ثلاث مجموعات شكليّة (L1-L2-L3).[6]



تصنيف FAB للابيضاض اللمفاوي الحاد – الشكل(1)

كما يصنّف حسب النمط الظاهري المناعي اعتماداً على نسائل وأضداد نوعية تظهر على سطح الخليّة و في هيولى الأورمات اللمفاويّة إلى ثلاث أصناف رئيسيّة[6] :

- Precursor B Cell ALL
- Mature B Cell ALL
- T Cell ALL

1-4-2- تشخيصه:

معظم المرضى لديهم فقر دم عند الفحص السريري الأولي و حوالي 25% منهم لديهم خضاب أقل من 6غ/دل، يصاب معظم المرضى بنقص صفيحات و لكن 25% منهم لديهم تعداد صفيحات أكثر من 100,000 /ملم^3. و قسم هام من المرضى لديهم تعداد كريّات بيض أقلّ من 3000/ملم^3 و حوالي 20% منهم لديهم تعداد كريات بيض أكثر من 50,000/ملم^3.

يمكن الشكّ بالتشخيص إذا وجِدت الأورمات اللمفاويّة في الطاخة المحيطيّة . و لكن يُوضع التشخيص الأكيد بفحص بزالة نقي العظم حيث يكون مستعمراً بشكلٍ كامل بالخلايا الأروميّة الابيضاضيّة . و إذا كان البزل ناقص الخلويّة يُستطبّ إجراء خزعة نقي لإظهار الاستعمار الابيضاضي.[8]

1-4-3- مراحل العلاج:

تعتمد الابيضاضات في علاجها بشكل أساسي على العلاج الكيماوي ، ومع أن معالجة الـ ALL تختلف حسب عوامل الخطورة السريريّة .لكن المبادئ الأساسيّة لبرنامج المعالجة تتضمن بداية مرحلة الهدأة البدئيّة حتى يصبح النقي خالياً من الخلايا الابيضاضيّة ، ثم مرحلة العلاج المكثف و المرحلة الداعمة، وتتضمن كذلك المعالجة الوقائيّة للجملة العصبيّة المركزيّة.[9]

قد يحتاج الطفل لنقل الدم أو الصفيحات قبل و أثناء العلاج بسبب تثبّط عناصر الدم.

1- مرحلة إحداث الهجوع(Remission Indution) :

تعتبر المرحلة الأولى من المعالجة (مرحلة تحقيق الهجوع/ الهدأة) أساس المعالجة حيث أنها تعتمد على تثبيط نقي العظم و إنتاجه للخلايا الأرومية الابيضاضية إلا أن تأثيرها لا يقتصر على هذه الخلايا ،بل و يشمل تثبيط تكون عناصر الدم المختلفة من الكريات البيض و الحمر و الصفيحات و بهذا يكون المريض أكثر عرضة للإصابة بالإنتانات ، والتي تعتبر من أهم عوامل الوفيات عند هذه الفئة و تشكل مرحلة هامّة في إنذار و سير العلاج و هنا تأتي أهمّيتها.

و تُعرّف على أنّها تحقيق بزل نقي طبيعي الخلايا مع 5% أو أقل من الأرومات و لطاخة دموية محيطيّة بدون أرومات مع عودة تعداد الدم المحيطي للطبيعي أي محببات بين500-1000خلية/ملم ^{3}

يجب تحقيق الهجوع الكامل قبل البدء بالمرحلة الثانية ،و فترة الدخول في الهجوع هي 4 إلى 6 أسابيع.

تتم هذه المرحلة خلال 4 أسابيع تقريباً، تنتهي بإعادة بزل النقي BM لتحرّي هجوع النقي من الأرومات،و عادة ما يحدث الهجوع بنسبة 95%، بمشاركة عدة أدوية وهي:

- فنكرستين 1.5 مغ/م^2 (الجرعة العظمى 2مغ) وريدياً /أسبوع
- بريدنيزون 40مغ/م^2 الجرعة العظمى 60مغ) فموياً /اليوم
- أسبارجيناز(كيدرولاز) 10,000وحدة/م^2/اليوم عضلي أو تحت الجلد /مرتين أسبوعياً.
- كما يعطى ميتوتركسات حقناً ضمن السيساء.
- بعض المرضى يُعطون دانوربسين في هذه المرحلة حسب مجموعة الخطورة.[9]

إن معالجة الجهاز العصبي المركزي بشكلٍ مباشر تُعدّ جزءاً متكاملاً مع المرحلة البدئيّة للمعالجة . و يُعدّ بزل السائل الدماغي الشوكي أساسي كوسيلة تشخيصيّة و علاجيّة في الوقت نفسه بعد تشخيص الابيضاض و بزل نقي العظم. حيث يُعطى جرعة عند أوّل سائل دماغي شوكي تشخيصي للوقاية من حدوث أي نقائل أروميّة لمفاويّة عبر أغشية السحايا من الدم المحيط بها ، و بالإضافة لهذا البزل يُجرى بزل آخر مع حقن مرّة واحدة على الأقلّ خلال أول شهر من المعالجة. في حين أنه في حال وجود الأرومات اللمفاويّة في السائل الدماغي الشوكي يجب أن يتلقّى المريض جرعات أعلى من الحقن داخل السيساء خلال مرحلة الهدأة .[10]

في هذه المرحلة يتمّ استخدام 4 أدوية أو أكثر لمنع حدوث المقاومة الابيضاضيّة للمعالجة المطبّقة ، و أفضل النتائج على المجموعات كانت باستخدام الأدوية التالية :

فنكرستين ، بريدنيزولون ، ل-أسبارجيناز ، أنتراسيكلين و خاصّة عند المجموعات عالية الخطورة [11] و عند المرضى منخفضي الخطورة يُعزّز نظام المعالجة الحالي من البقيا طويلة الأمد بشكلٍ كبير و لكنّه أيضاً يرفع نسبة المراضة و بشكلٍ خاصّ الإنتانات بسبب نقص العدلات الشديد[12].

2- <u>التصليد (Consolidation (Intensification:</u>

الهدف من هذه المرحلة إحداث تأثير لاحق و أبعد لزيادة الحساسية للمعالجة لمنع حدوث أي نكس لاحقاً. يتم استخدام علاجات واسعة في مرحلة ما بعد الهدأة و بشكلٍ عام يتمّ إعطاء أدوية ذات سمّية متأخرة و أقل شدة عند المرضى منخفضي الخطورة بالمقارنة مع المرضى عاليي الخطورة.

من خلال BFM يمكن تلخيص خطوات هذه المرحلة كما يلي:

- تستمر هذه المرحلة 4 أسابيع بعد مرحلة إحداث الهجوع . و يتمّ استخدام السيكلوفوسفاميد و جرعات منخفضة من سيتارابين و مركبات الثيوبورين(إما 6-مركابتوبورين أو ثيوغوانين).
- المرحلة المحافظة المؤقتة و التي تتضمّن جرعات مختلفة عالية أو متصاعدة من ميثوتركسات مع أو دون لوكوفيرين.
- مرحلة إعادة الهدأة reinduction و تتضمّن نفس الأدوية التي تمّ استخدامها في مرحلة الهدأة مع إضافة حلقتين من المعالجة المشددة ،مما حسّن البقيا عند المرضى الذين أبدوا استجابة ضعيفة بعد مرحلة الهدأة. [13]

3- المرحلة المكثّفة Intensification: تعطى في هذه المرحلة بروتوكولات من المعالجة الكيماويّة المكثّفة (blocks) تعطى للمجموعة عالية الخطورة لتعزيز الهجوع . حسّنت هذه المرحلة معدلات الشفاء لكن يبقى هناك سميّة خلوية عالية.

4- المعالجة الداعمة Maintenance Treatment :

و هنا تُعطى جرعات أقل شدة تستمر حوالي 30 شهر اعتباراً من الهجوع الأوّل ، و كل انقطاع عن المعالجة أكثر من شهر يُضاف لهذه المدّة في نهاية المعالجة.[14]

وحيث يستخدم فيها دوائين أساسيّين فموياً:

- بورنيتول(6 ميركابتوبورين) 50مغ/م^2 فموياً يومياً
- ميتوتركسات 20مغ/م^2 فموياً مرتين أسبوعياً
- فنكرستين 1.5 مع/م^2 وريدياً كل 5 أسابيع

يُضاف إليها بدءاً من الأسبوع الثالث:

- في الابيضاض اللمفاوي الحاد عادي الخطورة: حقن ثلاثي في السيساء كل 10 أسابيع مع شوط تعزيز داعم كل 10 أسابيع.
- في الابيضاض اللمفاوي الحاد عالي الخطورة: شوط علاجي من الميتوتركسات 1غ/م^2 كل 10 أسابيع مع حقن ثلاثي في السيساء مع جرعة أسبرجيناز(كيدرولاز) 10,000 وحدة/م^2 ولستّة أشواط فقط.

أظهرت الدراسات وجود اختلاف للتوافر الحيوي الدوائي ل 6-مركابتوبورين و الميتوتركسات الفموي عند إعطائها للمرضى في هذه المرحلة.[15]

المعالجة الموجهة للجهاز العصبي المركزي(المعالجة داخل القناة الشوكية)

(Intrathecal Treatment):

مع تطبيق المعالجةالكيميائية الجهازية الأكثر نوعية أصبح النكس في الجهاز العصبي المركزي أكثر شيوعاً.[16] حيث يُفترض أن الخلايا الابيضاضية حتى في الحالات تحت السريرية تكون موجودة في الجهاز العصبي المركزي عند كلّ المرضى و هذه الخلايا تحمي نفسها عبر الحاجز الدموي الدماغي من تأثيرات الأدوية الكيماوية الجهازية. تم تطبيق تشعيع القحف عام 1970 مما حسّن البقيا عند المرضى بنسبة 50% لكن حالياً لا يوجد معالجة تشعيعية وقائية للقحف.

الأدوية الكيماوية المضادة لأورام اختراقها ضعيف للجملة العصبيّة المركزيّة ، لذلك يستخدم إضافة للمعالجة الكيماويّة الجهازيّة حقن ضمن السيساء لوقاية الجملة العصبيّة من النكس، كما يستخدم في مرحلة الهدأة و يتكرر حسب وجود ارتشاح و خلايا أروميّة في السائل الدماغي الشوكي ، يتضمن معالجة ثلاثيّة :

- ميتوتركسات MTX
- هيدروكورتيزون HC
- سيتوزين أرابينوزيد Ara C.[17]

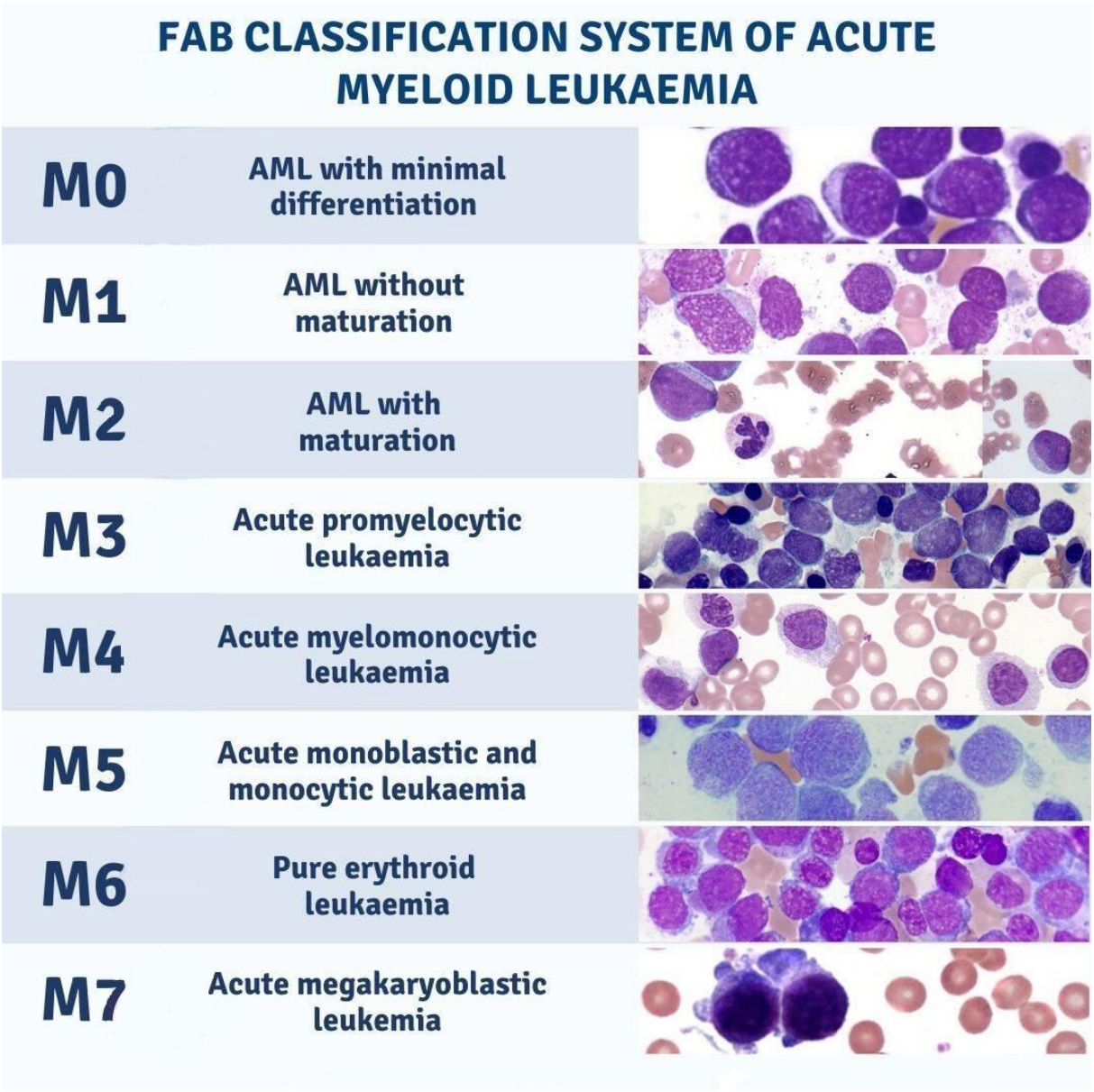
1-5- الابيضاض النقوي الحاد (الابيضاض غير اللمفاوي الحاد)

Acute Melocytic Leukemia:

يشكّل الابيضاض غير اللمفاوي الحاد حوالي 20% من حالات الابيضاض عند الأطفال، و هو أكثر شيوعاً عند الأطفال الكبارو يحدث بنسب متساوية بين الذكور و الإناث. كما يحدث بشكل متميز عند أطفال مصابين بظروف و حالات مؤهبة مثل فقر الدم فانكوني ومتلازمة Bloom* حيث يُلاحظ فيها انكسار صبغي شديد، أو يحدث كورم ثانوي بعد المعالجة الكيميائية الورميّة.

يصنّف مورفولوجيّاً وفق النظام العالمي FAB إلى 8 أنماط (منM0 إلى M7) تبعاً لدرجة تمايز الخلايا الابيضاضية ، حيث أن نسبة أنواع الخلايا التي تشبه الأورمات النقوية myeloblasts أو الأورمات الوحيدة monoblasts في المزيج الخلوي هي تميّز بين الأنماط.[18]

***متلازمة Bloom :** اضطراب نادر وراثي جسدي متنحّي، يتميز المصابين فيه بقصر قامة و طول أطراف مع طفح جلدي و حساسية ضيائية، إضافة لوجود اضطرابات غدية في بعض الحالات .



تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد – الشكل(2)

الأعراض السريرية و الاستجابة للمعالجة متماثلة في أنماط الـ AML، باستثناء M3 عندما تكون الخلية المسيطرة تشبه طلائع الخلايا النقوية promylocyte حيث يوجد زيادة خطر حدوث النزوف المترافقة مع التخثر المنتشر داخل الأوعية و الذي يحدث في سياق الاستجابة المبكرة للمعالجة.[18]

1-5-1- الأعراض السريرية:

المرحلة بين ظهور الأعراض و تشخيص المرض قصيرة عادةً، 50% من المرضى يكون قد مضى أقل من 6 أسابيع على المرض قبل وضع التشخيص. تكون الأعراض الشائعة الوهن العام و الإنتانات المتكررة .

الأعراض غير نوعية و تشبه إلى حد كبير تلك المشاهدة في الابيضاض اللمفاوي، حيث لا يمكن تمييز الابيضاض اللمفاوي عن النقوي الحاد بالأعراض السريرية ، الموجودة النوعية نسبياً للابيضاض غير اللمفاوي الحاد هي تورم اللثة بسبب الارتشاح الابيضاضي .[19]

1-5-2- العلاج:

يعتمد العلاج بشكل أساسي على جرعات عالية من الآراستين و الانتراسيكلينات. و يضمّ علاج مكثّف 4 أشواط ثم علاج داعم سنتين. الهجوع هو استمرار الهجوع لمدة 5 سنوات.

و حيث أن الجملة العصبية المركزية موقع هام للنكس كما ALL تتضمن خطة المعالجة إجراء بزل للسائل الدماغي الشوكي لتقييم إصابة الجملة العصبية المركزية و وجود ارتشاحات سحائية ، و تطبق المعالجة الوقائية بنفس النمط الذي تطبّق به في ALL.[20]

- مرحلة العلاج Induction في الابيضاض النقوي الحاد:

هي المرحلة الأولى من العلاج ، مدتها 3 أسابيع ، يتم فيه إعطاء ميتوكسانترون و سيتوزين أرابينوزيد تسريب وريدي لمدة أسبوع مع دانوربسين لمدة 3 أيام ،مع حقن ميتوتركسات و سيتوزار و هيدروكورتيزون ضمن السيساء .[21]

- مرحلة Consolidation 1:

تبدأ ببزل نقي و حقن ضمن السيساء بوجود شروط للبدء عدلات مطلقة >1000/مم^3 ، و صفيحات >100 ألف/مم^3.

يتم فيها إعطاء: - سيتوزار 1000مغ/م^2 مرتين يومياً لمدة ثلاثة أيام وريدياً

- أدريامايسين 20 مع/م^2 وريدياً خلال ثلاثة أيام

- مرحلة Consolidation 2:

تبدأ بنفس شروط ال Cons الأول و بحقن ضمن السيساء.

يتم فيها إعطاء: -سيتوزار 200مغ/م^{2}ل 4أيام وريدياً

-دانوربسين 20 مع/م^2 ل 4أيام وريدياً

-VP16 100مغ/م^2 ل 4أيام وريدياً
حتى الخروج من التثبط النقوي

- مرحلة Consolidation 3:

و كذلك تبدأ بنفس الشروط السابقة و ببزل نقي العظم
يتم فيها إعطاء: -سيتوزار 1000مغ/م^2 وريدياً مرتين يومياً في كل من D1,D2,D8,D9.

-كيدرولاز 6000 وحدة/م^2 وريدياً في كل من D2,D9.

- المعالجة الداعمة:

تستمر لمدة عامين كاملين يتم فيها إعطاء التيوغوانين40مغ/م^2 فمويا و السيتوزار 40مغ/م^2 وريدياً أو تحت الجلد كل أسبوعين.[21]

الفصل الثاني : التأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي عند الأطفال:

تسبب طيف واسع من التأثيرات الجانبيّة و التي تعتمد على نوع و جرعة الأدوية المُطبّقة و مدّة تطبيقها حيث يوجد تأثيرات جانبية نوعيّة لبعض الأدوية الكيماويّة :

- دوكسوروبيسين و انتراسيكلينات ..... سمية قلبية
- سيسبلاتين ..... قصور كلوي و نقص سمع
- سيكلوفوسفاميد و الايفوسفاميد..... التهاب المثانة النزفي
- فنكرستين ..... اعتلال أعصاب محيطيّة

قد تحدث في بعض الأحيان بعد انتهاء تطبيق الدواء .[18]

كما تظهر اختلاطات أشيع و غير نوعيّة و التي تشمل بشكل عام : تساقط الشعر ، تقرحات فمويّة ، فقدان الشهيّة ،غثيان و إقياء، إسهال .

كما تُؤثّر أدوية العلاج الكيماوي على نقي العظم ممّا يُؤدّي إلى تثبّط بتعداد عناصر الدم المختلفة ،ممّا يؤدّي لزيادة خطر الإصابة بالعدوى و الإنتانات.[22]

غالباً ما تختفي معظم التأثيرات الجانبيّة بمجرّد انتهاء العلاج . يُمكن أن يستمر انخفاض التعداد العام للكريات لعدة أسابيع أو أشهر ، ولكن بعد ذلك يعود لطبيعته.

الإنتانات الناتجة عن العوز المناعي : يُعتبر الأطفال الذين يتلقّون علاج كيماوي خاصّة في مراحله الأولى أشخاصاً مضعفيّ المناعة. فنقص العدلات Neutropenia المحدث بالمعالجة الكيماويّة يضع الأطفال على خطورة عالية للإصابة بإنتان الدم.[22]

لذلك عند تعرّض الطفل أثناء العلاج الكيماوي لأي ترفع حروري هامّ يتمّ التأكد من التعداد العامّ للكريات البيض و تعداد العدلات ، و بحال الإصابة بنقص عدلات يتمّ قبول الطفل في المشفى لأخذ عينات زرع للدم على الأوساط الجرثومية و الفطرية و للبدء بالتغطية الإنتانية الوريدية المناسبة بالصادات واسعة الطيف دون انتظار نتائج الزرع.[22]

من الإنتانات الهامّة الناجمة عن المعالجة الكيماويّة (خاصّة مرضى الابيضاض) ذات الرئة بالمتكيّس الرئوي الجيروفيسي و الإنتانات الفطريّة الانتهازيّة(داء الرشاشيّات و المبيضّات البيض) والإنتان بالعنقوديات المذهبة سلبية الكواغيولاز الناتجة عن القثاطر الوريديّة المركزيّة.[23]

عادةً لا تكون الإنتانات الفيروسيّة أسوأ عند المصابين بالابيضاض مقارنةً مع بقيّة الأطفال ،لكن بعض حالات الحصبة و الحماق تكون التظاهرات غير نموذجيّة و يمكن أن تكون مهدّدة للحياة. فالطفل المُصاب بمرض خبيث وغير المُمنّع يُعدّ في خطورة عالية عند التماس مع طفل مُصاب بالحماق أو الحصبة، لذلك هناك بعض وسائل الوقاية التي يُمكن أن تُقدّم لمثل هؤلاء الأطفال بإعطاء الغلوبولينات المناعية .[23]

يعتمد حدوث الإنتانات المهددة للحياة على وقتها عند التشخيص و أثناء المعالجة و هي من أكثر الاختلاطات شيوعاً عند مرضى ALL ، و غالباً ما تكون المسبّبات جرثوميّة و مترافقة مع نقص عدلات، و هي السبب الأوّل للوفيّات المتعلقة بالمرض عند مرضى ALL الذين يتلقون المعالجة.[12]

حدوث إنتان موثّق ذي منشأ جرثومي عند مرضى ALL في مرحلة Induction يصل لنسبة تتراوح بين 15-30% و تصل نسبة الوفيّات إلى 3%.[12]

كل طفل مصاب ب ALL و يتلقى معالجة كيماوية و لديه ترفع حروري يجب نفي تجرثم الدم و يجب أن يتم أخذ زروعات بشكل دقيق، و يتم بعدها مباشرةً تلقي جرعات من الصادات الحيوية بتغطية تخبرية موجهة للعضويات المعوية و التنفسية الفعالة حتى ظهور نتائج الزرع و التحسس.[22]

الفصل الثالث : نقص العدلات NEUTROPENIA :

3-1- تعريفه و انتشاره:

العدلات هي نمط من الكريات البيض و التي لها دور هامّ عند التعرّض لخمج، و بالتالي فإن نقصها يجعل الشخص أكثر خطورة للإصابة بإنتان . يُعرّف نقص العدلات Neutropenia بانخفاض تعدادها عن 1500 كريّة/ميكرولتر ، و أمّا نقص العدلات الشديد Severe Neutropenia فهو نقص تعدادها عن 500 كريّة/ميكرولتر أو توقّع انخفاضها لهذا الحدّ خلال 48 ساعة.[23,24]

يُعدّ مرضى نقص العدلات مضعفي المناعة ،مما يجعلهم عرضةً للإصابة بالخمج بأبسط طرق العدوى ، و غالباً ما تتأخر الأعراض في الظهور لتأخر الاستجابة المناعية ، فأي إصابة بالخمج لديهم قد تتطور

لإنتان شديد مهدّد للحياة . و لذلك فإن أي ترفّع حروري مشاهد لديهم يؤخذ بعين الاعتبار و يتم اعتباره إنتان دم حتى يثبت العكس، حيث يتم أخذ زروعات دم مع البدء بالصادات التخبرية بانتظار نتائج الزرع.[25,26]

يُشاهد نقص العدلات في العديد من الأمراض منها خلقية ،و أخرى مكتسبة ثانوية مرتبطة بتطبيق أنماط علاجية مثبطة للمناعة.[27]

من أشيع الأمراض المرتبطة بالبروتوكولات التي تؤهب لنقص عدلات عالية الخطورة ابيضاض الدم الحاد ، لاسيما أول ستة أشهر بعد التشخيص و البدء بالمعالجة الكيماوية. [28] ويُعدّ نقص العدلات اختلاط شائع عند مرضى الابيضاض في مراحل العلاج الكيماوي الأولى يحدث عادةً خلال فترة تمتد من 7 إلى 10 أيام من بدء العلاج الكيماوي بشكل يعتمد على نوع الأدوية المطبقة و جرعتها.

لذلك يتمّ إجراء تحاليل روتينيّة قبل تطبيق العلاج الكيماوي و قبل التخريج للتأكد من تعداد العدلات.[28]

3-2- حمى نقص العدلات Febrile Neutropenia:

و يُشترط لتشخيصها أن يكون تعداد العدلات دون 500 كريّة/ميكرولتر أو من المتوقع انخفاضه لما دون 500 خلال 48 ساعة بالإضافة لوجود ترفع حروري 38.3 درجة مئويّة أو أكثر بقياسها لمرّة واحدة ، أو 38 درجة مئويّة عند استمرارها لمدّة ساعة أو أكثر.[29]

عند مرضى حُمّى نقص العدلات نأخذ فوراً عيّنات لزروعات دمويّة و زرع بول و قشع إن وُجِد ثم نبدأ بالعلاج التخبّري، ولا ننتظر نتيجة الزرع بسبب خطورة حدوث الصدمة الإنتانية عند هؤلاء المرضى.[30,31]

في حال إصابة هؤلاء المرضى بأخماج يتمّ إعطاؤهم صادت واسعة الطيف لسلبيات الغرام (إذ غالباً ما تكون الإصابة بسلبيات الغرام كما أنّها أكثر مراضة) ، حيث يشتمل نظام العلاج الأكثر استخداماً على الجيل الثالث أو الرابع من السيفالوسبورينات و البنسلينات المضادة للزائفة الزنجارية.[31] و في حال عدم التحسّن السريري خلال 24-48 ساعة يتمّ إضافة صادات مضادة لإيجابيات الغرام ، و خلال أسبوع في حال عدم التحسّن السريري و المخبري يتمّ إضافة مضادات الفطور ريثما تصدر نتيجة الزروعات.[28,29,32]

الفصل الرابع : إنتان الدم SEPTICEMIA :

4-1- تعريف إنتان الدم و خطورته:

الإنتان هو أهمّ المضاعفات لدى مرضى الابيضاض منقوصيّ المناعة ، و الذي يرتبط بارتفاع معدّلات المراضة و الوفيّات.

يُعرّف الإنتان بأنّه خلل وظيفي في الأعضاء يُهدّد الحياة بسبب استجابة المُضيف غير الطبيعيّة لوجود عاملٍ مُمرِض. حيث يحدث إنتان الدم نتيجة انتشار العامل الممرِض أو ذيفان العامل الممرض في السبيل الدموي، مترافقاً مع استجابة التهابية جهازيّة كردّ فعلٍ التهابي مبالغٍ فيه على الإصابة بعامل ممرض ،حيث يستجيب الجهاز المناعي بشكل غير طبيعي و يُهاجم أعضاء الجسم ، ممّا يؤدي لقصور أعضاء في حال التأخر ببدء العلاج، و يرتبط بمعدّلات مراضة و وفيّات كبيرة و التي تزيد بشكل ملحوظ بحال حدوث صدمة إنتانية * .[33]

استنادًا إلى البيانات العالمية حول الإنتان لدى الأطفال، يُقدّر أن العدوى تسبب غالبية الوفيات لدى الأطفال دون سن الخامسة (حوالي 60%).باستثناء الحوادث، وفقًا لبيانات حملة النجاة من الإنتان 2012، فإن معدل الوفاة بسبب الإنتان بلغ حوالي 41% في أوروبا مقابل 28.3% في الولايات المتحدة.[5]

و من المتوقّع أن تزيد معدّلات الوفيّات المرتبطة بالإنتان بشكلٍ كبير نظراً لظهور سلالات من العوامل المُمرِضة المقاومة للصادات واسعة الطيف في وقتنا الحالي، و بما أنّ الأطفال المُصابين بالابيضاض أكثر عُرضةً للإصابة بالإنتان بأكثر من عشر أضعاف من الأطفال الطبيعيّين فإنّ ظهور هذه المقاومة يُشكّل مصدراً للقلق لدى هذه الفئة من المرضى ، لأنّ أيّ تأخير في بدء العلاج بالصادّات التخبريّة المناسبة يُمكن أن يؤدّي لنتائج سيّئةٍ.[33,34]

4-2- التظاهرات السريرية لإنتان الدم:

و تشمل : حمّى ، قشعريرة، تخليط كلامي، تدهور وعي، آلام عضليّة شديدة، تسرّع قلب، شحّ أو انقطاع بول، اضطرابات تنفسيّة شديدة (تسرّع تنفس).[34]

لابدّ من تمييزها عن التظاهرات السريرية للخمج، و التي تشمل:

تعب و وهن عام ، تغيرات في درجة الحرارة C^o 36> أو C^o37=< ، صداع ،آلام عضليّة، سعال منتج لقشع، إسهالات، تغيرات بالبول.[34]

***الصدمة الإنتانية :** تحدث عندما يتطور لدى مريض مصاب بإنتان هبوط ضغط Hypotension لا يستجيب للعلاج بإعطاء السوائل المعاوضة، و يترافق مع نقص انسيابية الدم Hepoperfusion.

قد يكون الكشف المبكّر عن الإنتان لدى الأطفال أمراً صعباً، نظراً لأنّ الأعراض المبكرة بأغلبها غير نوعية. حيث أنّ اضطراب النظم القلبي يُعدّ مؤشراً حساساً و إن كان غير نوعيّ، و غالباً ما يظهر في المراحل الباكرة من الصدمة الإنتانية.[35]

يعدّ الكشف المبكر عن الصدمة الإنتانية وفي الوقت المناسب الخطّ الأوّل في العلاج، و يعتمد الكشف المبكر على التعرّف على العلامات والأعراض التي قد لا تكون واضحة بدايةً، لذا من الضروريّ إجراء فحص سريري دقيق يتمّ من خلاله متابعة العلامات الحيويّة ، و خاصّة للأطفال المصابين بالأورام خلال فترة علاجهم. لذا كان من الضروري استخدام معايير سريرية متماشية مع التعريفات الحالية للصدمة الإنتانية، حيث أن تبسيط المعايير التشخيصية يمكن أن يسهّل التعرف الأسرع، مما يحسّن معدلات البقيا .[5]

كما تشمل عوائق التشخيص التباين المرتبط بالعمر في العلامات الحيويّة، و التفسيرات البديلة الأكثر شيوعاً للعلامات الحيوية غير الطبيعيّة (كالحمّى أو البكاء و التي تساهم في تسرّع النظم القلبي).[36]

في هذه الحالات قد تكون الاستقصاءات المخبريّة ذات أهميّة.

4-3- الاستقصاءات المخبريّة لإنتان الدمّ و دلالاتها:

و تشمل تعداد الدم الكامل و الصيغة CBC ، البروتين C الارتكاسي CRP، البروكالسيتونين PCT، زمن النزف و التخثّر، وظائف الكلية و الكبد.[37]

ارتفاع لاكتات المصل ترتبط بزيادة خطر المراضة MODS و الوفيات لدى الأطفال المصابين بإنتان ، و على الرغم من ذلك فإن قيمة اللاكتات الطبيعية لا تستبعد تشخيص الإنتان لدى الأطفال.[38,39]

رغم كون زرع الدم المعيار الذهبي، يتطلّب وقتاً طويلاً للتشخيص، مما يجعل من الضروري الاعتماد على مؤشرات التشخيص المبكر مثل تعدد البيض،CRP ، و PCT. و قد أظهرت دراسات عالميّة نتائج الاستقصاءات المخبرية عند أطفال الابيضاض الحاد الذين يعانون من الإنتان، حيث أظهرت نتائج غير طبيعية CRP و كذلك PCT في أغلب الحالات.[5]

يُعَدّ ال CRP بروتيناً ارتكاسياً يستجيب للالتهاب ويزداد مستواه بعد 6-4 ساعات من التعرض للعامل المُمرض ،بينما ترتفع مستويات PCT بشكلٍ أسرع عادةً، حيث تصل إلى ذروتها بعد 36-24 ساعة من العدوى، مما يجعلها مؤشرات قوية للكشف عن العدوى البكتيرية.[5]

كما أنّ قيمة البروكالسيتونين قد يكون لها دور في تمييز زمرة العامل المسبّب لإنتان الدم (سلبيات أو إيجابيات الغرام) عند الأطفال المصابين باورام.[40]

تشير العديد من الدراسات إلى أن زرع الدم يُعدّ ضرورياً للتشخيص والعلاج المناسب للأطفال الذين يُشتبه في إصابتهم بالإنتان، لكنّه لا يُجرى لجميع الأطفال،حيث أنّ الأطفال الأصحّاء ذوي المناعة الطبيعية تتمّ مراقبتهم عن كثب لمدّة ثلاثة أيّامٍ في الإنتانات البسيطة ثمّ يتمّ البدء بالصادات التخبريّة حسب الوضع السريري مع أخذ زروعات ، على عكس أطفال الأورام مضعفيّ المناعة حيث يتمّ عادةً علاجهم بشكلٍ تجريبيّ بمضادات حيويّة تخبّرية في انتظار نتائج زروعات الدم.[5]

4-4- العوامل الممرضة المسبّبة للإنتان الدم عند الأطفال:

1. جرثومية: و تعدّ الأكثر شيوعاً ، و منها: المكورات العنقوديّة ، العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسيلين MRSA، المكورات العقدية و تسبب الإنتانات الرئوية، الإشريكية الكولونية ECOLI، الكلبسيلا، الزائفة الزنجارية....
2. فيروسية : الفيروس المخلوي التنفسيRSV، الانفلونزا، نظير الانفلونزا، الفيروس الغدّي، فيروسات كورونا(ضمنها Covid-19)....
3. طفيليات :جيارديا، لامبليا....[41]

نذكر فيما يلي أشيعها :

- تشمل مسبّبات الأمراض ***البكتيرية(الجرثومية)*** الأكثر شيوعاً عند الأطفال، **المكورات العقديّة B (GBS)** ،و العصيات المعوية سلبية الغرام و خاصة **الإشريكية الكولونية Ecoli**.[42]

  المستدمية النزلية B كانت في السابق واحدة من أكثر الأسباب شيوعاً للإنتان الجرثومي لدى الأطفال الذين تقلّ أعمارهم عن 5 سنوات.[43] و حالياً تعدّ أهم سبب للوفيات يمكن الوقاية منه ، حيث قلّ الإصابة بها بعد انتشار اللقاح.[44,45]

  كما أدّى انتشار لقاح **المكورات الرئويّة** إلى تقليل حدوث العدوى الجرثومية الغازية بنسبة تصل إلى 76%.[46,47]

كذلك **النيسريات السحائية** شائعة عند الأطفال في توزّع عمري ثنائي، الأول بأعمار أقل من سنتين، و الثاني بعمر من 9 إلى 11 سنة. أكثر ما تحدث الإصابة عند أطفال أصحّاء سابقاً ، و يتظاهر عادةً ببداية مفاجئة للحمى مع إقياءات و صداع. [48] يشاهد هذا الثالوث الكلاسيكي في 27% من حالات الأطفال المصابين بالمكورات السحائية، و تتطور حوالي 25% من الحالات إلى الإصابة بالفرفرية الخاطفة، و التي تنجم عن احتشاءات في الأوعية الشعرية تؤدّي إلى تنخر الأنسجة و النزف.[49] قلّت هذه الحالات بعد انتشار لقاح السحائيات.[50]

كما تُعدّ **المكوّرات العنقودية المذهبة** أشيع سبب إنتاني للقبولات المشفويّة عند الأطفال، حيث يمكن أن تؤدّي إلى التهاب رئوي ناخر حاد يتطوّر إلى صدمة إنتانية. و قد لوحظ زيادة في هذه الحالات عقب ظهور سلالات من العنقوديات المقاومة للميتسيلين (MRSA).[51]

و قد زادت في الآونة الأخيرة المقاومة للصادات،حيث ظهرت سلالات من العوامل الممرضة سلبية الغرام مقاومة للمضادات الحيوية واسعة الطيف، **كالزائفة الزنجارية** و **الكبسيلا** و غيرها من **العوامل الممرضة الانتهازية** ، و التي تزيد من المراضة و الوفيات المسبّبة بالإنتان عند الأطفال، و بشكلٍ أخصّ مضعفي المناعة و مرضى الأورام الذين تلقّوا دورات متعددة من المضادّات الحيوية واسعة الطيف لفترات طويلة.[52]

مرضى نقص العدلات معرضون لخطر كبير للوفاة بإنتان الدم بالعصيات سلبية الغرام بما فيها الزائفة الزنجارية و العقديّات α الحالّة للدم.[53,55]

أيضاً يجب الأخذ بعين الاعتبار العوامل الممرضة المكتسبة في المستشفيات و أماكن الرعاية الصحيّة، بما في ذلك المكورات العنقوديّة سلبية المخثراز، و كذلك الفطريات (candida, aspergillus).[53,54]

- يمكن أن ينجم الإنتان عن إصابة ***فيروسية***، و هذا بدوره يتوقف على عدّة عوامل كالعمر و الحالة المناعية البدئية.

تعدّ **الانفلونزا** أحد الأسباب الأكثر شيوعاً للإنتان الفيروسي عند الأطفال، حيث سُجّل فيروس الانفلونزا واحداً من أسباب أعلى معدلات القبولات المشفوية و أعلى عدد من الوفيات.[56] على الرغم من أن التطعيم قد يمنع غالبية إنتانات الجهاز التنفسي اوخيمة المرتبطة بالانفلونزا ، إلا أن انخفاض الاستجابة للقاح في الفئات العمرية الصغيرة و فترات التطابق الضعيف بين الفيروسات المنتشرة و لقاح الانفلونزا، لايزال يشكّل عبءاً كبيراً ف الرعاية الصحية.[57,58]

بصرف النظر عن الانفلونزا، نادراً ما يحتاج الأطفال الأكبر من 6 سنوات ذو المناعة السوية إلى قبول مشفوي بسبب إنتان فيروسي.

على الرغم من أنّ **فيروس نظير الانفلونزا** يبقى في أغلب الأحيان في المجرى التنفسي العلوي مسبباً الخناق، إلا أنّه يمكن أن يسبّب التهاباً رئوياً حادّاً لدى الأطفال مضعفيّ المناعة، و كذلك الفيروس الغدّي.[59]

يعدّ التهاب القصيبات سبباً هامّاً للقبولات المشفوية عند الرضع و الأطفال الصغار، أغلب حالاته مسبَّبة **بالفيروس التنفسي المخلوي RSV**.[60] تشمل عوامل الخطر لالتهاب القصيبات و الإنتان الفيروسي الذي يهدد الحياة نقص المناعة البدئي ، أمراض الرئة المزمنة و تشوهات القلب الخلقيّة.[61]

تحدث العدوى المشتركة الجرثومية الفيروسية في ما يصل إلى 23% من حالات الإنتان الرئوي الوخيم.[62] و يُعتقد أنّ العدوى الفيروسية تهيّئ للغزو البكتيري، حيث تمّ الإبلاغ مؤخّراً عن ارتباط MRSA بالوفيات لدى الأطفال الأصحّاء المصابين سابقاً بالانفلونزا.[63]

قد يحدث تفيرس الدم عند مرضى ALL نتيجة الإنتانات الفيروسية مثل **فيروس الحماق** الذي قد يختلط بذوات الرئة و التهاب المخيخ و التهاب الكبد. و تكون الوقاية بإعطاء الغلوبولين المناعي VZIg خلال 72 ساعة من التعرّض و بدء المعالجة بالأسكلوفير حال تطوّر الأعراض ، وإن هذه الإجراءات قلّلت من المرض الشديد و مع لك لا يزال هنالك وفيات بسبب فيروس الحماق عند مرضى ALL.

تم تسجيل حالات نادرة لإصابة مرضى ALL بفيروس **الحصبة** الذي يترافق بمعدلٍ عالٍ للمراضة و الوفيّات.[64]

الأطفال الذين يعانون من ضعف شديد في المناعة (مرضى الأورام) من الممكن أن يُصابوا بالإنتان بفيروس **الهربس HSV**، و الفيروس المضخم للخلايا **CMV**، و كذلك **بالفيروس الغدّي** و ابشتاين بار **EBV**.[65,66]

أيضاً الإنتانات المعوية تعدّ سبباً رئيسياً آخراً للإنتان عند الأطفال، حيث يمكن أن يؤدّي **فيروس الروتا** إلى إسهالات شديدة تؤدي لحالات جفاف خطيرة، ممّا دفع لتطوير لقاح له.[67]

- تعدّ ***<u>الفطريات</u>*** من الأسباب الأقلّ شيوعاً للإنتان ، لكن الأكثر خطورة من حيث المراضة و الوفيّات، خاصّة المبيضّات Candida ، و التي تسبّب حوالي 10% من أسباب الصدمة الإنتانية الشديدة عند الأطفال، و خاصّة الأطفال مضعفي المناعة ، حيث تعدّ من العوامل الممرضة الانتهازيّة.

على الرغم من التقدّم في طرق الكشف الميكروبيولوجي ،فإنّ السبب الكامن للإنتان لايزال مجهولاً في ما يصل إلى 75% من الحالات عند الأطفال.[68]

4-5- عوامل سوء الإنذار لإنتان الدمّ عند الأطفال:

تم تحديد بعض العوامل التي تتنبأ بالوفاة في حالات الإنتان عند الأطفال، وتشمل:

- وجود زروعات دم إيجابية.
- قصور أعضاء متعدّد.
- الدخول المتأخر إلى المستشفى.
- سوء التغذية الحاد.
- الحاجة إلى الرعاية الداعمة.[5]

كما تشمل العوامل التي قد تشير إلى تطور الحالة نحو صدمة إنتانية :

- عدد غير طبيعي من كريات الدم البيضاء.
- مستويات عالية من العدلات.
- ارتفاع درجة الحرارة المعنّد.
- إيجابية زرع الدم.
- سوء التغذية الحاد الشديد.
- مستويات مرتفعة من بروتين C الارتكاسي (CRP)وبروكالسيتونين (PCT).[5]

عوامل سوء الإنذار لإنتان الدمّ عند أطفال الابيضاض:

- *<u>إنتان دم منخفض الخطورة:</u>*

- استجابة خلال أسبوع واحد من المعالجة التجريبية بالصادات .
- تعداد العدلات أكثر 500.
- زروعات سلبية.
- زوال الحرارة بعد أسبوع من بدء المعالجة.

- *<u>إنتان دم مرتفع الخطورة:</u>*

- استمرار الترفع الحروري أكثر من أسبوع.
- عدلات أقل من 500 .[69]

4-6- تدبير و معالجة إنتان الدم عند أطفال الابيضاض الحاد:

إن زيادة خطر الإنتان لدى هؤلاء الأطفال تعتبر مصدر قلق خاص، حيث غالباً ما يكون لديهم مشكلات صحية سابقة، إضافةً للاستجابة المناعية الضعيفة بسبب مرضهم الأساسي أولا و العلاج المكثّف المطبّق ثانياً، وكذلك الإقامة المطوّلة في المستشفى بسبب العلاج. يُعدّ التعرف المبكر على الإنتان وإدارته أمران حاسمان عند هذه الفئة من المرضى لتحسين البقيا.[5]

يعتمد العلاج في البدء على المعالجة التخبرية بالصادات واسعة الطيف ،عالمياً يتم إعطاء السيفالوسبورينات الجيل الثالث أو الرابع .[70] لدينا في مشفى الأطفال نلجأ للمعالجة التخبرية بالسيفالوسبورينات الجيل الثالث (تغطي طيفاً واسعاً من سلبيات الغرام و بعض الجراثيم إيجابية الغرام) بالتشارك مع الأمينوغليكوزيدات (سيفوتاكسيم- جنتامايسين)، و ذلك بعد إرسال عينات للزرع و التحسس بانتظار نتائج الزرع.

- في الحالات منخفضة الخطورة تحدث الاستجابة السريرية بزوال الترفع الحروري و تحسن الحالة العامة مع تحسن مخبري بتعداد العدلات أكثر من 500 خلال أسبوع من بدء المعالجة.
- بحال استمرار الترفّع الحروري و نقص العدلات بعد أسبوعٍ من المعالجة بالصادّات التخبريّة، يتمّ اللجوء إلى مضادّات الفطور (فلوكونازول ، اتراكونازول ، فوري كونازول...).
  الأمفوتريسين ب قلّ استخدامه بسبب تأثيراته الجانبيّة على الكلية.[70]

4-7- مقاومة العوامل المُمرِضة للصادّات واسعة الطيف :

لُوحظ انتشار العصيّات سلبية الغرام المقاومة للصادّات المتعدّدة ، و التي تُعدّ سبباً شائعاً للإنتان لدى مرضى الابيضاض. كما لُوحظ ارتفاع معدّلات تجرثم الدمّ بسبب البكتريا المعويّة المنتجة للبيتالاكتاماز β-Lactamase و الزائفة الزنجاريّة و البكتريا المعويّة المقاومة للكاربينيم و التي لا يُوجد مقابلها سوى القليل من البدائل العلاجيّة . و هذا أمرٌ بالغ الأهميّة لأنّ العلاج الأوّليّ بالمضادات الحيويّة التخبّريّة غير الكافي يُمكِن أن يزيد من مُعدّل الوفيّات.

لذلك في عصرنا الحالي الذي يتّسم بمقاومة الصادات واسعة الطيف، هناك حاجة ملحّة لتطوير عوامل جديدة لها تأثير ضد MRD-GNB *. خلال هذه الفترة قد تكون مثبطات البيتالاكتاماز الجديدة خيارات آمنة و فعّالة لعلاج الإنتانات عند مرضى الابيضاض.

***MRD-GRB:** multidurg- resistant gram–negative bacteria الجراثم سلبية الغرام المقاومة للصادات واسعة الطيف.

بالإضافة إلى ذلك قد تساعد استراتيجيات محددة في تطوير طرق تشخيص الإنتان للمرضى الذين يعانون من ضعف المناعة المصابين بالسرطان، كالتعرّف السريع على الإنتان و تحسين استخدام المضادات الحيويّة و التحكم في مصدر الإنتان و توفير العلاج المناسب خلال بداية الإصابة.[71]

و مع تطور المعالجة ازداد احتمال الإصابة بالإنتانات الفطريّة الغازية بال Candida و Aspergillus خاصّة عند تلقّي المعالجة الأولية للابيضاض.

الفصل الخامس : دور الصادات الوقائية عند أطفال الابيضاض الحاد في مرحلة العلاج :

بالنسبة للأطفال المصابين بابيضاض الدم الحادّ يؤدي العلاج الوقائي بالمضادات الحيوية ، بما في ذلك الليفوفلوكساسين أو سلفاميتوكسازول–تريميثوبريم أو المضادات الحيوية الأخرى ، إلى انخفاض في نسبة حدوث إنتان دم خلال فترة العلاج الكيماوي بنسبة 95%، و بالأخصّ في المرحلة الأولية Induction ، دون تأثير هام على المطثيات العسيرة Clostridioides difficile أو الإنتانات الفطرية الغازية.[72]

تُعطى عادةً الصادّات الوقائية قبل أسبوع من البدء في العلاج الكيماوي ، و حتى فترة تمتدّ من شهرين إلى ستّة أشهر بعد انتهاء الجرعات الكيماوية.[73]

على الرغم من أن العلاج الوقائي يزيد من التعرّض للمضادّات الحيويّة إلا أنّه يقلّل بشكل هام من نسبة الإصابة بإنتانات، كما يقلّل من نسبة المراضة و الوفيات الناتجة عنها.[72]

من بين الخيارات العلاجيّة المتاحة للوقاية البكتيرية لدى الأطفال المصابين بالسرطان أظهرت زمرة الفلوروكينولونات فعالية كبيرة.[74] حيث أدّى إعطاء الليفوفلوكساسين إلى انخفاض هام في معدّل الإصابة بالإنتانات، كما تبين تأثير السيبروفلوكساسين في خفض معدّل الوفيات المرتبطة بالعدوى.[72]

عند أطفال الابيضاض النقوي الحاد قد يقلّل السيبروفلوكساسين بلإضافة إلى الفانكومايسين من الإصابة بحمى نقص العدلات.[72]

قد يُسبّب المتكيس الرئوي الكاريني Penumocystis Jiovecii ذات رئة خلالية قاتلة عند أطفال ALL المعالجين كيميائياً و تزداد احتمالية الإصابة به مع درجة تثبيط المناعة و غالباً ما تُشاهد في المرحلة المتأخرة من المعالجة عند المرضى و يمكن مشاهدتها أيضاً في المراحل الباكرة ، و قد قلّل Trimethoprim-sulfamethoxazole (الباكتريم) بشكلٍ كبيرٍ من معدّل حدوث الإنتان بالمتكيس الرئوي و يُستطبّ إعطاؤه عند كل الأطفال خلال معالجة ALL. كما تستخدم مركبات السلفا في الوقاية من المتكيّس الرئوي الكاريني .[64]

لا يزال استخدام عوامل النمو الدموية مثل Filgrastim و هو G-CSF(Granulocyte colony stimulating) موضع خلاف على الرغم من أن استخدامها قد حسّن من المراضة و شدّة الإنتانات و نقص العدلات و مدة الاستشفاء. لكن لم يظهر أي دور على البقيا المطوّلة و لم يظهر أي دور في التقليل من العناية الداعمة لأطفال ALL.[70]

استخدام اللقاحات الحيّة مضاد استطباب خلال فترة المعالجة الكيماويّة و حتى بعد انتهاء العلاج لفترة تمتدّ من ستّة أشهر إلى سنة حتّى زوال التثبّط المناعي.[71]

♦ **دور الباكتريم خلال فترة العلاج الكيماوي:**

الباكتريم مزيج من مضادّين حيويّين سلفاميتوكسازول–تريميتوبريمSulfamethoxazole–Trimethoprim

يُستخدم ضدّ طيفٍ واسعٍ من الإنتانات الجرثوميّة، و تشمل الإنتانات البولية و التنفسية و المعوية، كما تُغطّي ذات الرئة المسبّبة بالمتكيّس الرئوي الجيروفيسي، و التي تُعدّ قاتلةً عند أطفال الALL المعالجين كيماوياً.[75] كما أثبتت دراسات عديدة فعاليته ضد طيفٍ واسعٍ من الجراثيم التي أبدت مقاومة للبنسلينات و الأمينوغليكوزيدات، و كذلك ضد الجراثيم الانتهازيّة المشاهدة بكثرة عند مثبّطي المناعة، كما في حال المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي.[76]

على الرغم من التأثيرات الجانبية للباكتريم بتثبّط تعداد الكريّات البيض، إلا أنّ الدراسات أثبتت فعّاليته عند المرضى الخاضعين للعلاج الكيماوي بنسبة 80%، ممّا جعله العلاج الأولي الوقائي المتّبع عند هؤلاء المرضى.[77]

يُؤخذ الباكتريم عادةً يومين أو ثلاثة أيامٍ أسبوعياً حتى نهاية العلاج الكيماوي من 3 إلى 6 أشهر.[77]

على الرغم من أنّ الإصابة بالقرحات الفمويّة كانت أكثر عند الآخذين للباكتريم، إلا أنّه قلّل من تواتر الإصابة بالحمّى و الأخماج عند الأطفال المصابين بنقص عدلات أثناء تطبيق العلاج الكيماوي Induction في الابيضاضات الحادّة.[77]

الباب الثاني

القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

يعتبر الابيضاض الحاد واحداً من أهم أسباب المراضة والوفيات عند الأطفال، على الرغم من معدلات الشفاء العالية يترافق بنسبة مراضة ووفيات معتبرة خاصة في المرحلة الأولى من العلاج الكيماوي (مرحلة إحداث الهجوع)، والتي تشمل تثبيط نقي العظم وإنتاجه لعناصر الدم بما فيها الكريات البيض، مما يجعل المريض أكثر عرضة للإصابة بإنتانات والتي تعتبر العامل الأول المسبب للوفيات عند هذه الفئة.

❖ هدف البحث:

❖ الهدف من هذا البحث دراسة نسبة وقوع الإنتان عند الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد (بنوعيه اللمفاوي و النقوي)أثناء المرحلة الأولى من المعالجة الكيماوية (مرحلة إحداث الهجوعInduction) ، و أهم العوامل الممرضة المسببة للإنتان و استجابتها على الصادات و المعالجة المطبقة ، و تحديد نسبة الوفيات ضمن هذه الفئة و علاقتها بالعامل الممرض المسبب و ببؤرة الإنتان.

❖ أهمية البحث:

من المتوقع أن يساهم هذا البحث في تحديد أشيع العوامل الممرضة المسببة لإنتان الدم عند أطفال ابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي مرحلة Induction ونسبة استجابتها للخطة العلاجية التخبرية المطبقة في مشفى الأطفال مما يساهم في تحسين الإنذار.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشدية (مستقبلية)، تضمنت جميع الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد المقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction في الفترة الزمنية الممتدة من2023/1/1 إلى2024/1/1.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى من خلال إملاء استمارة خاصة تضمنت:

(الاسم – العمر – الجنس – العمر عند تشخيص الابيضاض – الإصابة بإنتان دم خلال فترة العلاج الكيماوي Induction – الأعراض السريرية عند القبول – المخبريات (التعداد العام – تعداد العدلات – CRP – نتيجة زرع الدم و التحسس) –الخطة العلاجية المتبعة (الصادات المطبقة) –الاستجابة للعلاج).

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

جميع الأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد الخاضعين للعلاج الكيماوي مرحلة Induction في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

وشملت معايير الاستبعاد:

- الأطفال المشخصين بالابيضاض الحاد في مشفى الأطفال المنقطعين عن العلاج والغير متابعين بشكل جيد.
- الأطفال المُشخصين والمُعالجين خارجياً.

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية		
الاسم:	العمر:	الجنس:
السكن:		العمر عند تشخيص الابيضاض:
نوع الابيضاض الحاد		
ALL		AML
الإصابة بإنتان دم		
نقص عدلات عند التشخيص:		
عدد أيام العلاج ضمن مرحلة الInduction		
تاريخ القبول بالمشفى:		
الشعبة التي قُبل بها في المشفى:		
تاريخ بدء الأعراض:		
تاريخ التخريج من الشعبة:		
معالجة وقائية بالصادات:		
نتيجة زرع الدم:		
الصادات المقاومة:		
الصادات المتحسسة:		
الأعراض عند القبول		
أعراض عامة: (وهن، ترفع حروري، ضعف شهية، خسارة وزن)، أعراض هضمية، أعراض صدرية، إصابة فموية (قلاعات / تقرحات).		
الفحص السريري عند القبول بالمشفى:		
الحالة العامة: (مقبولة، وسط، دون الوسط، سيئة)		
الموجودات المخبرية		
WBC:	ANC:	HB:
ESR:	GPT:	Urea:
العلاج المطبق		
الصادات المطبقة:		
الاستجابة		
تحسن	شفاء	وفاة

الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 92 حالة من المرضى المصابين بابيضاض الدم الحاد بأحد نوعيه، والذين تم تحري الإنتان لديهم خلال مرحلة الهجوع المحدث بالعلاج الكيماوي.

1–توزع الحالات حسب نمط ابيضاض الدم:

لوحظت حالات لابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أعلى بشكل أعلى ملحوظ وبلغت 75 حالة بنسبة 81.5% مقابل 17 حالة لابيضاض الدم النقوي الحاد بنسبة 18.5% من مجمل الحالات.

الجدول (1): توزع الحالات حسب نوع ابيضاض الدم	
نوع الابيضاض	العدد والنسبة
مجموعة ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL)	75 (81.5%)
مجموعة ابيضاض الدم النقوي الحاد (AML)	17 (18.5%)
المجموع	92 (100%)

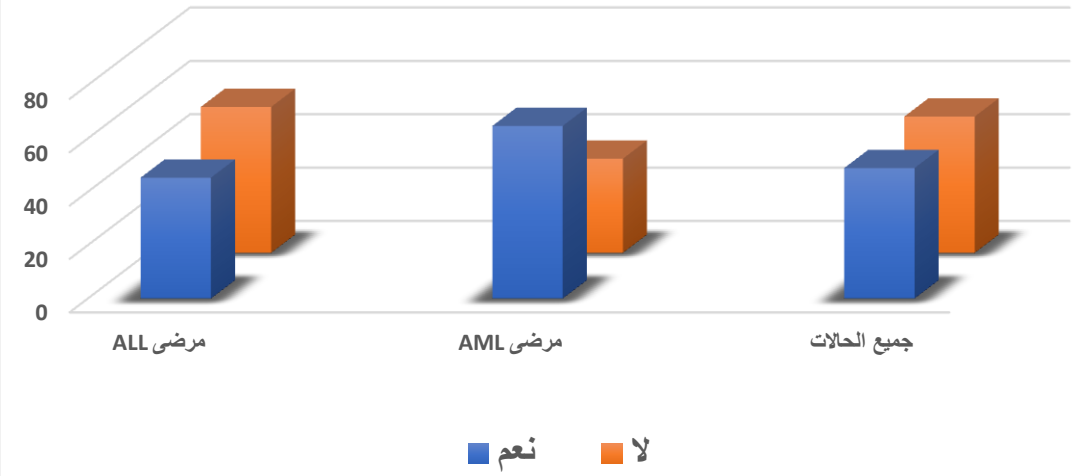
المخطط (1): توزع الحالات حسب نمط ابيضاض الدم

2–توزع الحالات حسب نسبة حدوث الإنتان:

عموماً حدث الإنتان في 45 حالة بنسبة 48.9% من مجمل الحالات، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد حيث بلغت 64.7% مقابل 45.3% لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (2): توزع الحالات حسب نسبة حدوث الإنتان			
حدوث الإنتان	مرضى (ALL)	مرضى (AML)	جميع الحالات
نعم	34 (45.3%)	11 (64.7%)	45 (48.9%)
لا	41 (54.7%)	6 (35.3%)	47 (51.1%)
المجموع	75 (100%)	17 (100%)	92 (100%)
P–Value	0.15		–

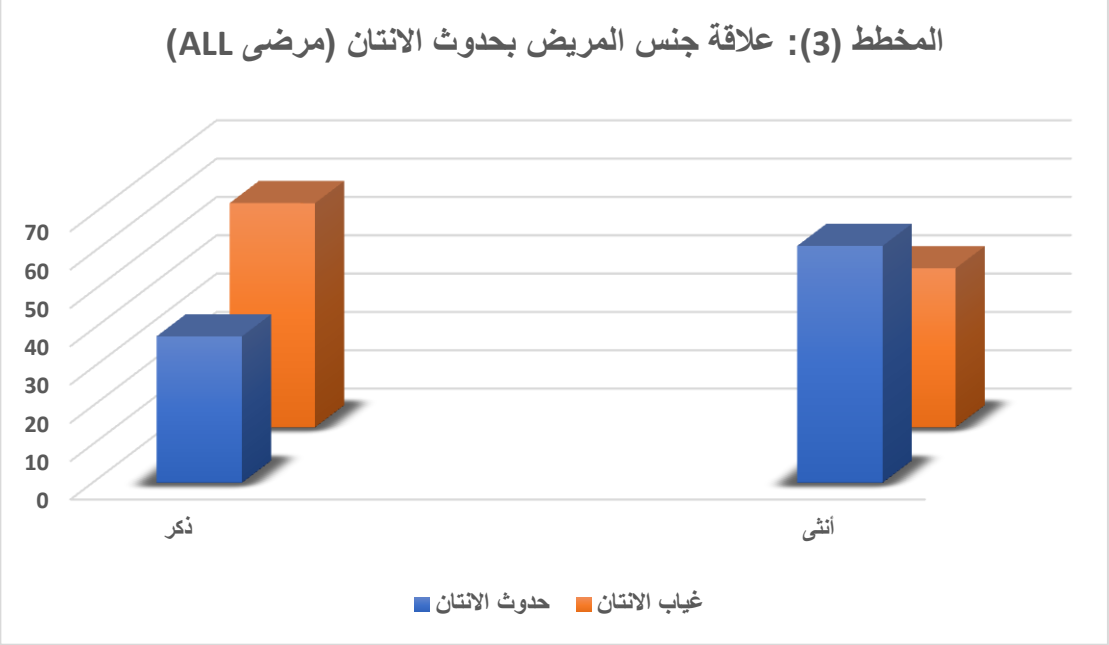
المخطط (2): توزع الحالات حسب نسبة حدوث الانتان

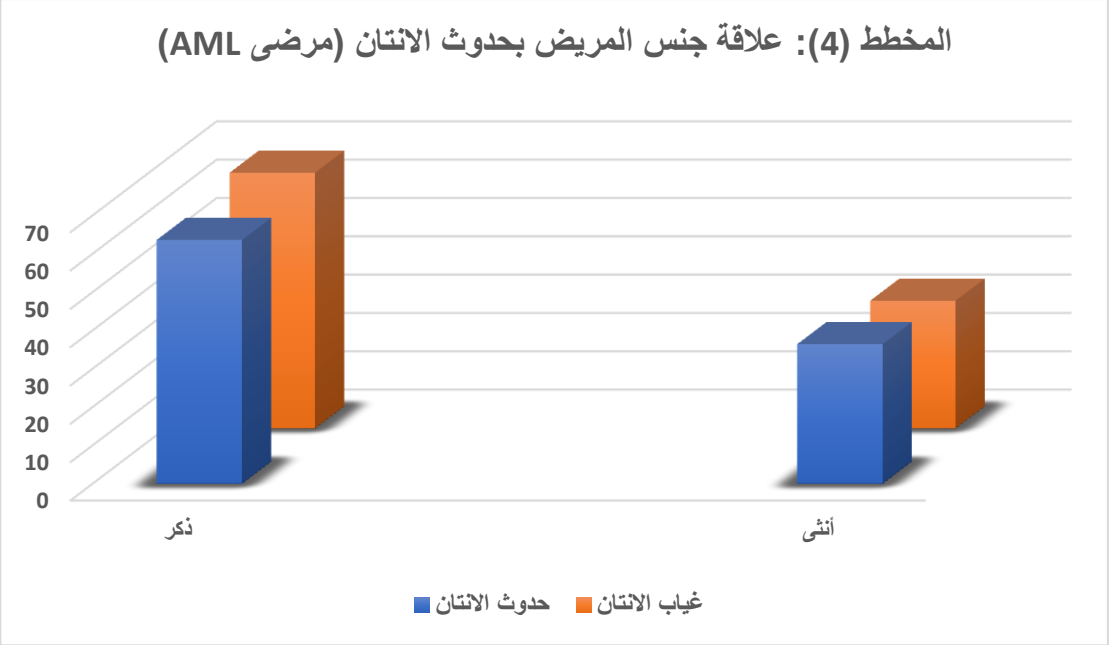


3-علاقة جنس المريض بحدوث الإنتان:

كانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى الإناث مقارنة مع الذكور وذلك في مجموعة الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت نسبة الإناث 61.8% مقابل 38.2% للذكور، دون وجود فارق إحصائي هام، أما بالنسبة لمرضى الابيضاض النقوي الحاد فكانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى الذكور مقارنة مع الإناث حيث بلغت نسبة الذكور 63.6% مقابل 36.4% للإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (3): علاقة جنس المريض بحدوث الإنتان				
الجنس	مرضى (ALL) (N=75)		مرضى (AML) (N=17)	
	حدوث الإنتان	غياب الإنتان	حدوث الإنتان	غياب الإنتان
ذكر	13 (38.2%)	24 (58.5%)	7 (63.6%)	4 (66.7%)
أنثى	21 (61.8%)	17 (41.5%)	4 (36.4%)	2 (33.3%)
المجموع	34 (100%)	41 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
P-Value	0.082		0.9	



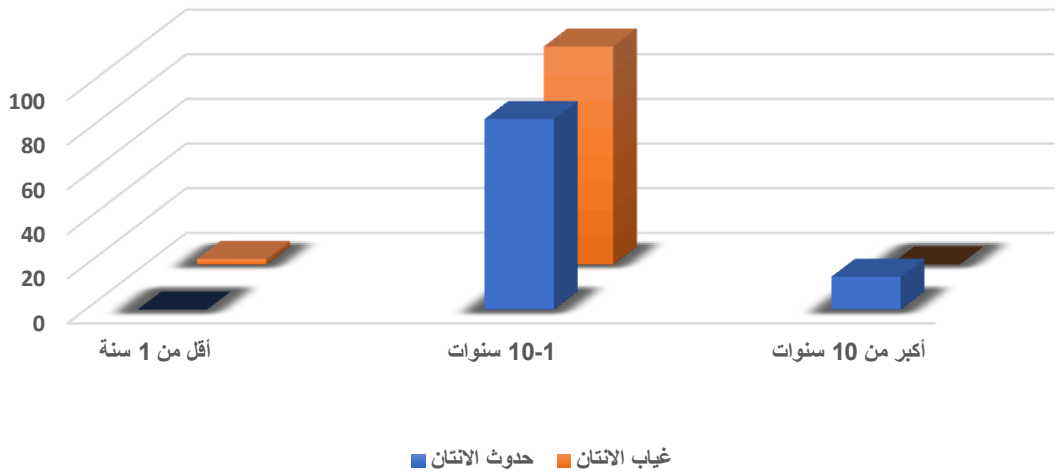


4-علاقة الفئة العمرية بحدوث الإنتان:

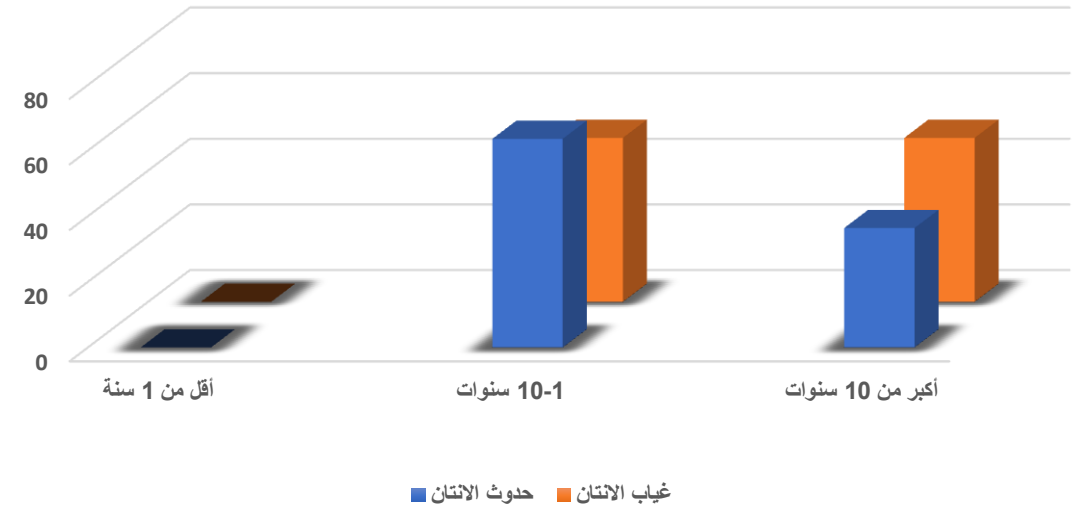
عموماً تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 7 أشهر و13 سنة، وبلغ المتوسط 5.7 سنة، بحالة وحيدة دون عمر السنة. ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة لوحظ تشابه كلا مجموعتي الدراسة من حيث شيوع حدوث الإنتان لدى المرضى بعمر (1-10 سنوات) مقارنة مع باقي الفئات العمرية مع رجحان لمجموعة الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت النسبة 85.3% مقابل 63.6% في مجموعة الابيضاض النقوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام في مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد فقط، وكان متوسط عمر مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين حدث لديهم الإنتان أعلى وبلغ 7.02 سنة مقابل 5.5 سنة لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد والذين حدث لديهم إنتان.

الجدول (4): علاقة الفئة العمرية بحدوث الإنتان				
الفئة العمرية	مرضى (ALL) (N=75)		مرضى (AML) (N=17)	
	حدوث الإنتان	غياب الإنتان	حدوث الإنتان	غياب الإنتان
أقل من 1 سنة	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
1-10 سنوات	29 (85.3%)	40 (97.6%)	7 (63.6%)	3 (50%)
أكبر من 10 سنوات	5 (14.7%)	0 (0%)	4 (36.4%)	3 (50%)
المجموع	34 (100%)	41 (100%)	11 (100%)	6 (100%)
المتوسط\SD (سنة)	5.5±3.4	4.9±2.3	7.02±4.6	9±2.4
P-Value	0.027		0.86	

المخطط (5): علاقة الفئة العمرية بحدوث الانتان (مرضى ALL)



المخطط (6): علاقة الفئة العمرية بحدوث الانتان (مرضى AML)



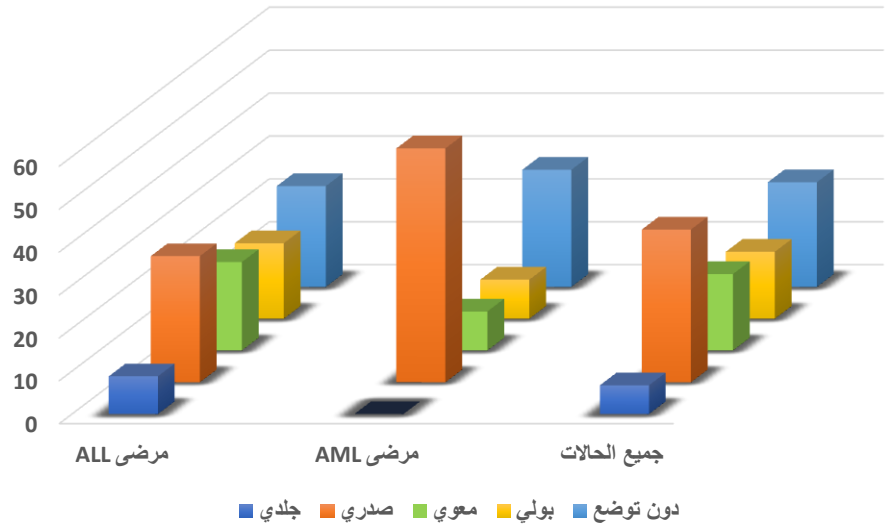
5-توزع الحالات حسب البؤرة الموضعة لإنتان الدم:

عموماً كان التوضع الصدري أشيع مواقع البؤر الإنتانية لدى المرضى وذلك بنسبة 35.6% من مجمل الحالات التي حدث لديها الإنتان، وكذلك الأمر في كلا مجموعتي الدراسة حيث كانت البؤرة الصدرية هي الأشيع لحدوث الإنتان، مع رجحان لمرضى الابيضاض النقوي الحاد حيث بلغت النسبة 54.5% مقابل 29.4% لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد الذين حدث لديهم إنتان، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (5): توزع الحالات حسب البؤرة الموضعة لإنتان الدم

البؤرة الموضعة لإنتان الدم	مرضى (ALL) (N=34)	مرضى (AML) (N=11)	جميع الحالات (N=45)
جلدي	3 (8.8%)	0 (0%)	3 (6.7%)
صدري	10 (29.4%)	6 (54.5%)	16 (35.6%)
معوي	7 (20.6%)	1 (9.1%)	8 (17.8%)
بولي	6 (17.6%)	1 (9.1%)	7 (15.6%)
دون توضع	8 (23.5%)	3 (27.3%)	11 (24.4%)
المجموع	34 (100%)	11 (100%)	45 (100%)
P-Value	0.47		-

المخطط (7): توزع الحالات حسب البؤرة الانتانية



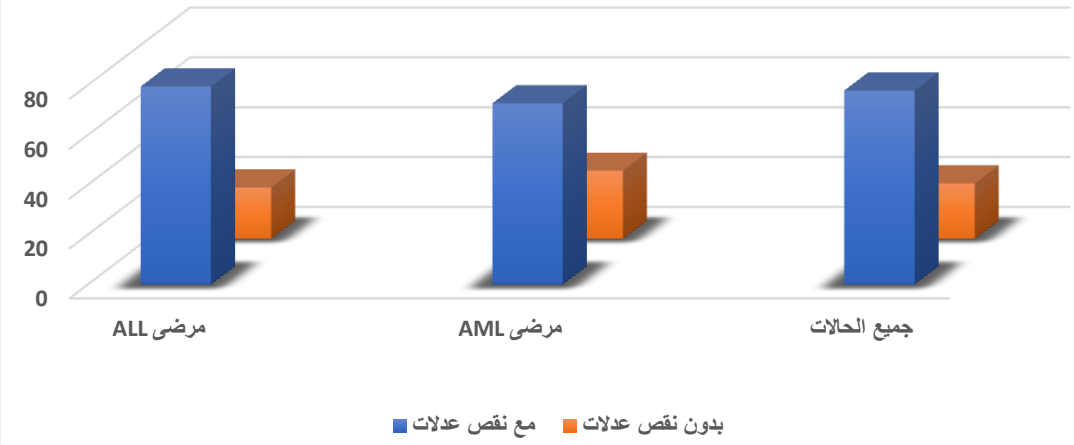
6–العلاقة بين نقص العدلات والإصابة بإنتان دم:

عموماً كان نقص العدلات موجوداً لدى معظم الحالات التي حدث لديها الإنتان وذلك بنسبة 77.8%، وكذلك الأمر في كلا مجموعتي الدراسة حيث كان نقص العدلات موجوداً لدى معظم الحالات المصابة بالإنتان، مع رجحان بسيط لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت النسبة 79.4% مقابل 72.7% لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (6): العلاقة بين نقص العدلات والإصابة بإنتان دم

وجود نقص عدلات	مرضى (ALL) (N=34)	مرضى (AML) (N=11)	جميع الحالات (N=45)
نعم	27 (79.4%)	8 (72.7%)	35 (77.8%)
لا	7 (20.6%)	3 (27.3%)	10 (22.2%)
المجموع	34 (100%)	11 (100%)	45 (100%)
P-Value	0.64		–

المخطط (8): العلاقة بين نقص العدلات والإصابة بإنتان دم (مرضى الانتان)



7–توزع الحالات حسب العوامل الممرضة لدى مرضى الإنتان:

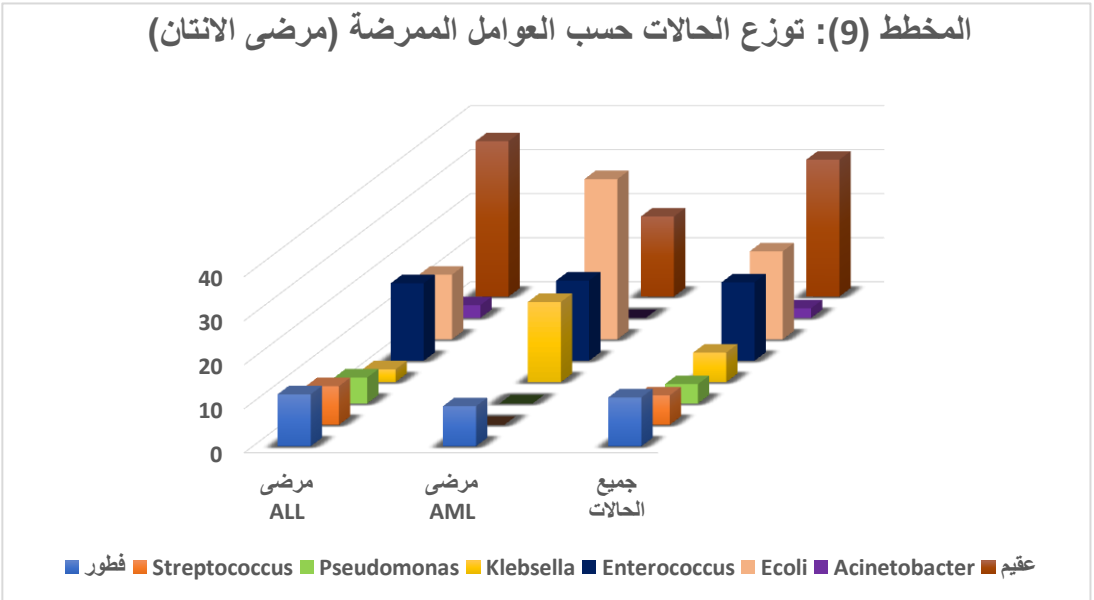
عموماً كان الإنتان بجراثيم (Ecoli) هو الأشيع وذلك بنسبة 20% من مجمل الحالات التي حدث لديها الإنتان، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت جراثيم (Enterococcus) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وذلك بنسبة 17.6% في حين كانت جراثيم (Ecoli) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد وذلك بنسبة 36.4%.

وبشكل عام كان الإنتان بكل من (الفطور، streptococcus، pseudomonas، acinetobacter) أشيع لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، في حين كان الإنتان بكل من (klebsella، enterococcus،ecoli) أشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (7): توزع الحالات حسب العوامل الممرضة لدى مرضى الإنتان

العوامل الممرضة		مرضى (ALL) (N=34)	مرضى (AML) (N=11)	P-Value	جميع الحالات (N=45)
فطور		4 (11.8%)	1 (9.1%)	0.8	5 (11.1%)
Streptococcus	إيجابية الغرام	3 (8.8%)	0 (0%)	0.54	3 (6.7%)
Enterococcus		6 (17.6%)	2 (18.2%)	0.96	8 (17.8%)
Pseudomonas	سلبيات الغرام	2 (5.9%)	0 (0%)	0.71	2 (4.4%)
Klebsella		1 (2.9%)	2 (18.2%)	0.11	3 (6.7%)
Ecoli		5 (14.7%)	4 (36.4%)	0.13	9 (20%)
Acinetobacter		1 (2.9%)	0 (0%)	0.98	1 (2.9%)
عقيم		12 (35.3%)	2 (18.2%)	0.29	14 (31.1%)

المخطط (9): توزع الحالات حسب العوامل الممرضة (مرضى الانتان)



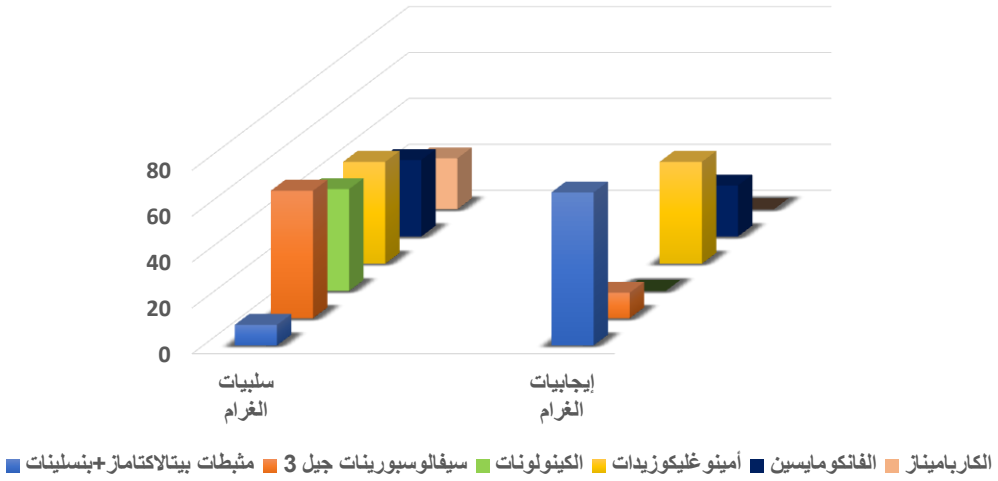
8-تحري المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة:

لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد كانت المقاومة لأغلب أنواع زمر الصادات الحيوية المستخدمة أشيع في حال الجراثيم سلبيات الغرام مقارنة مع الجراثيم إيجابية الغرام لاسيما تجاه كل من (مثبطات بيتالاكتاماز والبنسلينات، السيفالوسبورينات من الجيل الثالث، الكينولونات، الفانكومايسين، والكاربابينماز) فيما تساوت نسبة المقاومة على فئة الأمينوغليكوزيدات بين الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لكل من (السيفالوسبورينات من الجيل الثالث، الكينولونات) فقط.

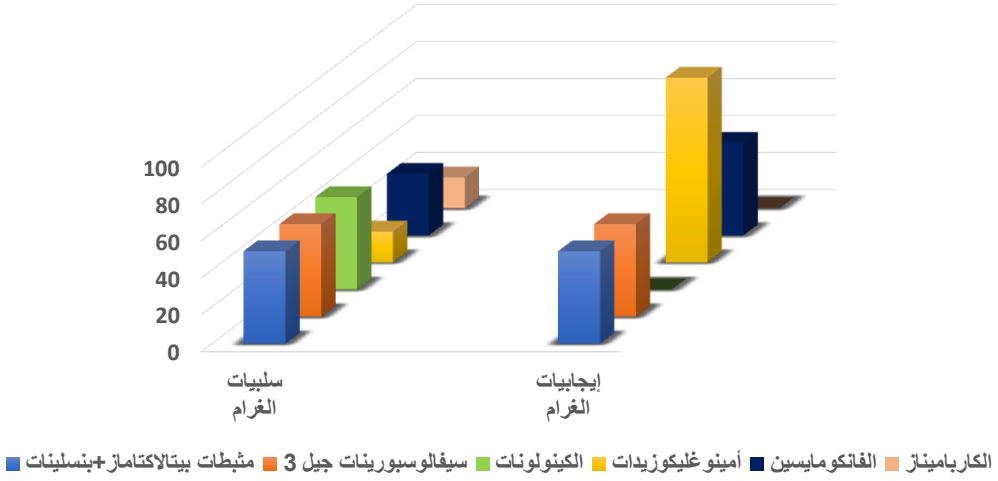
أما بالنسبة لمرضى الابيضاض النقوي الحاد فتساوت نسبة المقاومة على الصادات الحيوية من فئة (مثبطات بيتالاكتاماز والبنسلينات، السيفالوسبورينات من الجيل الثالث) تجاه الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، فيما كانت نسبة المقاومة على (الكينولونات، والكاربابينماز) أعلى تجاه الجراثيم سلبية الغرام، بينما كانت نسبة المقاومة على (الأمينوغليكوزيدات، والفانكومايسين) أعلى تجاه الجراثيم إيجابية الغرام، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للأمينوغليكوزيدات فقط.

الجدول (8): تحري المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة				
الصاد الحيوي	مرضى (ALL)		مرضى (AML)	
	سلبيات غرام (N=9)	إيجابيات غرام (N=9)	سلبيات غرام (N=6)	إيجابيات غرام (N=2)
مثبطات بيتالاكتاماز +بنسلينات	8 (88.9%)	6 (66.7%)	3 (50%)	1 (50%)
P-Value	0.25		-	
سيفالوسبورينات جيل 3	5 (55.6%)	1 (11.1%)	3 (50%)	1 (50%)
P-Value	0.045		-	
الكينولونات	4 (44.4%)	0 (0%)	3 (50%)	0 (0%)
P-Value	0.023		0.2	
أمينوغليكوزيدات	4 (44.4%)	4 (44.4%)	1 (16.7%)	2 (100%)
P-Value	-		0.035	
الفانكومايسين	3 (33.3%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	1 (50%)
P-Value	0.59		0.67	
الكاربابينيماز	2 (22.2%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)
P-Value	0.13		0.53	

المخطط (10): المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة (مرضى ALL)



المخطط (11): المقاومة للصادات واسعة الطيف تبعاً للعوامل الممرضة (مرضى AML)



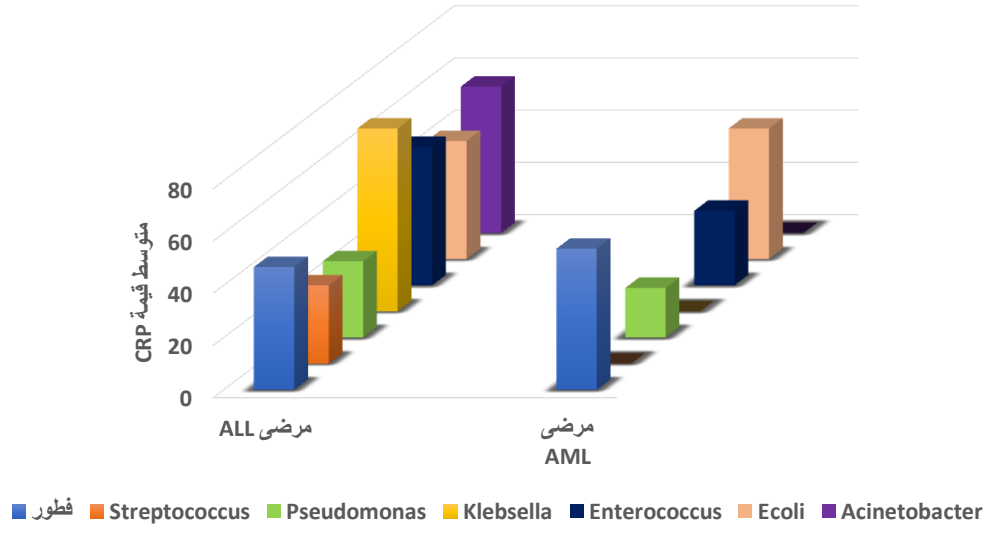
9– علاقة ارتفاع CRP بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان:

حدث ارتفاع في قيمة CRP في جميع الحالات التي أُصيبت بالإنتان واختلفت درجة الارتفاع باختلاف العامل الممرض، وكان متوسط قيمة CRP أعلى في حالات الإنتان بكل من (Enterococcus، وKlebsella) لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض النقوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط قيمة CRP أعلى في حالات الإنتان بكل من (الفطور، وEcoli) لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (9): علاقة ارتفاع CRP بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان

العوامل الممرضة		مرضى (ALL)	مرضى (AML)	P–Value
		متوسط CRP (ملغ/ل)±SD		
فطور		47±13.6	54±0	0.19
إيجابية الغرام	Streptococcus	30±13.5	–	–
	Enterococcus	29.2±9.4	19±2.8	0.028
سلبيات الغرام	Pseudomonas	70±11.3	–	–
	Klebsella	53±0	28.5±7.8	0.002
	Ecoli	45.2±11.03	50±9.4	0.25
	Acinetobacter	56±0	–	–

المخطط (12): علاقة ارتفاع CRP بالعامل الممرض لدى مرضى الانتان



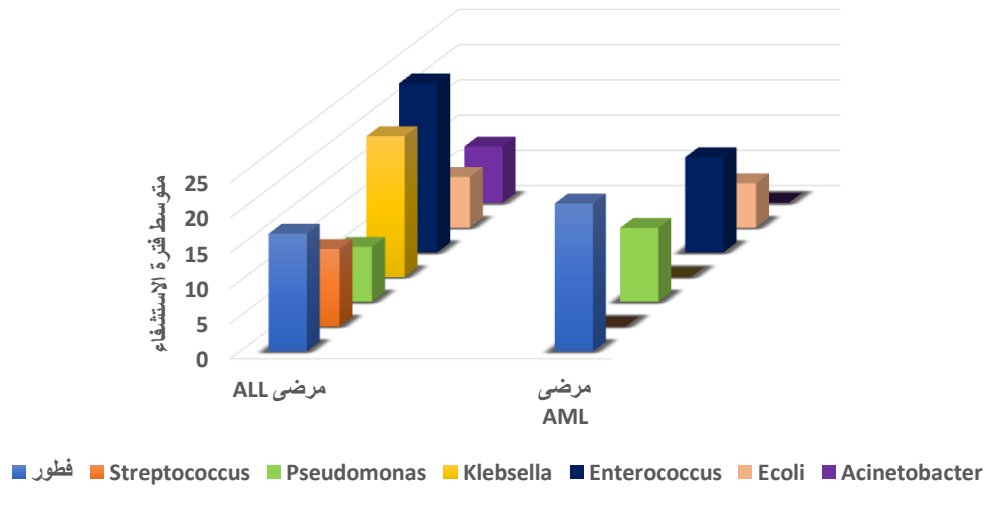
10- علاقة مدة الاستشفاء بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان:

لدى تحري فترة الاستشفاء لدى مرضى الإنتان، بلغت أطول مدة استشفاء لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد 24 يوماً وذلك عند الإصابة بجراثيم (Klebsella)، في حين بلغت أطول مدة استشفاء لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد 21 يوماً وذلك عند الإصابة بالفطور، وكان متوسط فترة الاستشفاء أعلى في حالات الإنتان بكل من (Klebsella، وpseudomonas) لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط فترة الاستشفاء أعلى في حالات الإنتان بكل من (الفطور، وEnterococcus) لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للفطور فقط.

الجدول (10): علاقة مدة الاستشفاء بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان

العوامل الممرضة		مرضى (ALL)	مرضى (AML)	P-Value
		متوسط مدة الاستشفاء (يوم) ±SD		
فطور		16.7±1.5	21±0	0.019
إيجابية الغرام	Streptococcus	11±4.4	-	-
	Enterococcus	7.8±3.8	10.5±2.1	0.15
سلبيات الغرام	Pseudomonas	20±1.4	-	-
	Klebsella	24±0	13.5±6.4	0.12
	Ecoli	7.2±1.9	6.3±1.3	0.2
	Acinetobacter	8±0	-	-

المخطط (13): علاقة مدة الاستشفاء بالعامل الممرض لدى مرضى الانتان

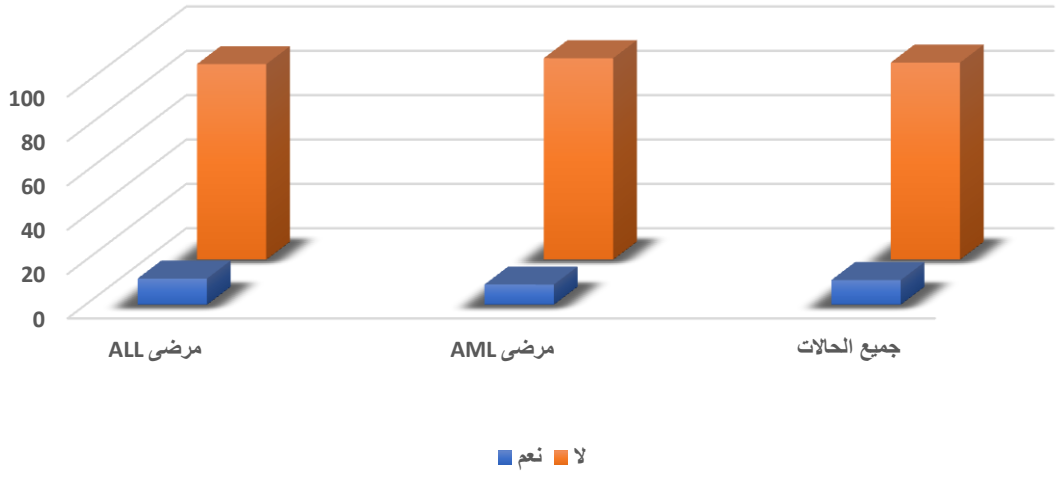


11- توزع الحالات حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان:

عموماً حدثت الوفيات في 5 حالات بنسبة 11.1% من مجمل الحالات التي أُصيبت بالإنتان، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت 11.8% مقابل 9.1% لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (11): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان			
حدوث الوفاة	مرضى (ALL) (N=34)	مرضى (AML) (N=11)	جميع الحالات (N=45)
نعم	4 (11.8%)	1 (9.1%)	5 (11.1%)
لا	30 (88.2%)	10 (90.9%)	40 (88.9%)
المجموع	34 (100%)	11 (100%)	45 (100%)
P-Value	0.8		-

المخطط (14): توزع الحالات حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الانتان

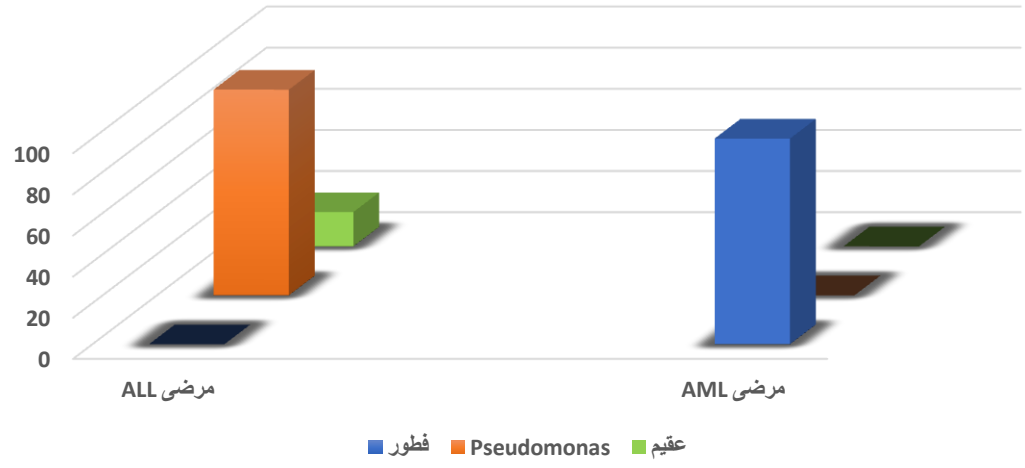


12- علاقة الوفيات بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان:

لدى تحري حالات الوفيات لدى مرضى الإنتان تبعاً لنوع العامل الممرض المكتشف بالزرع، حدثت الوفاة في جميع حالات الإنتان بجراثيم (Pseudomonas) وفي حالتين من الحالات ذات النتيجة العقيمة للزرع وذلك لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد في حين حدثت حالة الوفاة الوحيدة لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد والتي أُصيبت بعدوى فطرية، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للفطور فقط.

الجدول (12): علاقة الوفيات بالعامل الممرض لدى مرضى الإنتان			
العوامل الممرضة	مرضى (ALL)	مرضى (AML)	P-Value
	حدوث الوفاة		
فطور	0 (0%)	1 (100%)	0.025
Pseudomonas	2 (100%)	–	–
عقيم	2 (16.7%)	0 (0%)	0.53

المخطط (15): علاقة الوفيات بالعامل الممرض لدى مرضى الانتان

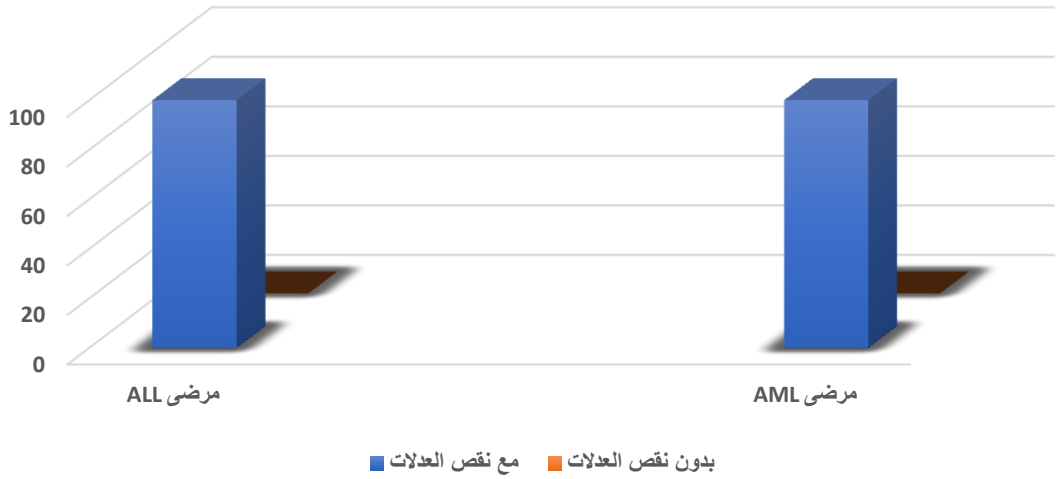


13- علاقة الوفيات بنقص العدلات لدى مرضى الإنتان:

ترافقت جميع حالات الوفيات مع نقص العدلات وذلك في مجموعتي الدراسة.

الجدول (13): علاقة الوفيات بنقص العدلات لدى مرضى الإنتان		
حدوث نقص العدلات	مرضى (ALL) (N=4)	مرضى (AML) (N=1)
	حدوث الوفاة	
نعم	4 (100%)	1 (100%)
لا	0 (0%)	0 (0%)
P-Value	–	

المخطط (16): علاقة الوفيات بنقص العدلات لدى مرضى الانتان

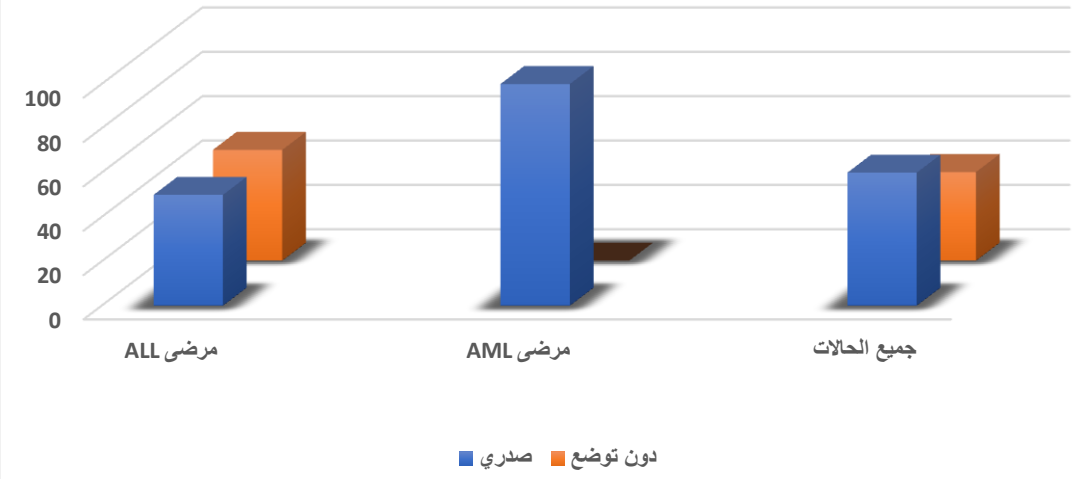


14-علاقة الوفيات ببؤرة الإنتان:

عموماً كانت البؤر الإنتانية الصدرية هي أشيع مسببات الوفيات لدى المرضى وذلك بنسبة 60%، حدثت اثنتان من الوفيات لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد نتيجة بؤرة إنتانية صدرية بنسبة 50% فيما حدثت الوفيتان الباقيتان نتيجة بؤرة إنتانية غير موضعة 50% من مجمل الوفيات، في حين حدثت الوفاة الوحيدة لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد نتيجة بؤرة إنتانية صدرية، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (14): علاقة الوفيات ببؤرة الإنتان			
بؤرة الإنتان	مرضى (ALL) (N=4)	مرضى (AML) (N=1)	جميع الحالات (N=5)
	حدوث الوفاة		
صدري	2 (50%)	1 (100%)	3 (60%)
دون توضع	2 (50%)	0 (0%)	2 (40%)
P-Value	0.36		-

المخطط (17): علاقة الوفيات ببؤرة الانتان



الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 92 حالة من المرضى المصابين بابيضاض الدم الحاد بأحد نوعيه، والذين تم تحري الإنتان لديهم خلال مرحلة الهجوع المحدث بالعلاج الكيماوي.
- كان حدوث ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أعلى بين مرضى الدراسة وبلغت 75 حالة بنسبة 81.5% مقابل 17 حالة لابيضاض الدم النقوي الحاد بنسبة 18.5% من مجمل الحالات.
- حدث الإنتان في 45 حالة بنسبة 48.9% من مجمل الحالات، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد حيث بلغت 64.7% مقابل 45.3% لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى الإناث مقارنة مع الذكور وذلك في مجموعة الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت نسبة الإناث 61.8% مقابل 38.2% للذكور، دون وجود فارق إحصائي هام، أما بالنسبة لمرضى الابيضاض النقوي الحاد فكانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى الذكور مقارنة مع الإناث حيث بلغت نسبة الذكور 63.6% مقابل 36.4% للإناث، دون وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 7أشهر و13 سنة، وبلغ المتوسط 5.7 سنة، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة لوحظ تشابه كلا مجموعتي الدراسة من حيث شيوع حدوث الإنتان لدى المرضى بعمر (1–10 سنوات) مقارنة مع باقي الفئات العمرية مع رجحان لمجموعة الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت النسبة 85.3% مقابل 63.6% في مجموعة الابيضاض النقوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام في مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد فقط، وكان متوسط عمر مرضى الابيضاض النقوي الحاد الذين حدث لديهم الإنتان أعلى وبلغ 7.02 سنة مقابل 5.5 سنة لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد والذين حدث لديهم إنتان.
- كان التوضع الصدري أشيع مواقع البؤر الإنتانية لدى المرضى وذلك بنسبة 35.6% من مجمل الحالات التي حدث لديها الإنتان، وكذلك الأمر في كلا مجموعتي الدراسة حيث كانت البؤرة الصدرية هي الأشيع لحدوث الإنتان، مع رجحان لمرضى الابيضاض النقوي الحاد حيث بلغت النسبة 54.5% مقابل 29.4% لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد الذين حدث لديهم إنتان، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كان نقص العدلات موجوداً لدى معظم الحالات التي حدث لديها الإنتان وذلك بنسبة 77.8%، وكذلك الأمر في كلا مجموعتي الدراسة حيث كان نقص العدلات موجوداً لدى معظم الحالات المصابة

بالإنتان، مع رجحان بسيط لمرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت النسبة 79.4% مقابل 72.7% لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.

- كان الإنتان بجراثيم (Ecoli) هو الأشيع وذلك بنسبة 20% من مجمل الحالات التي حدث لديها الإنتان، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت جراثيم (Enterococcus) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد وذلك بنسبة 17.6% في حين كانت جراثيم (Ecoli) هي الأشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد وذلك بنسبة 36.4%، وبشكل عام كان الإنتان بكل من (الفطور، streptococcus، pseudomonas، acinetobacter) أشيع لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، في حين كان الإنتان بكل من (klebsella، ecoli،enterococcus) أشيع لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد كانت المقاومة لأغلب أنواع زمر الصادات الحيوية المستخدمة أشيع في حال الجراثيم سلبيات الغرام مقارنة مع الجراثيم إيجابية الغرام لاسيما تجاه كل من (مثبطات بيتالاكتاماز والبنسلينات، السيفالوسبورينات من الجيل الثالث، الكينولونات، الفانكومايسين، والكاربابينماز) فيما تساوت نسبة المقاومة على فئة الأمينوغليكوزيدات بين الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة لكل من (السيفالوسبورينات من الجيل الثالث، الكينولونات) فقط، أما بالنسبة لمرضى الابيضاض النقوي الحاد فتساوت نسبة المقاومة على الصادات الحيوية من فئة (مثبطات بيتالاكتاماز والبنسلينات، السيفالوسبورينات من الجيل الثالث) تجاه الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، فيما كانت نسبة المقاومة على (الكينولونات، والكاربابينماز) أعلى تجاه الجراثيم سلبية الغرام، بينما كانت نسبة المقاومة على (الأمينوغليكوزيدات، والفانكومايسين) أعلى تجاه الجراثيم إيجابية الغرام، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للأمينوغليكوزيدات فقط.
- حدث ارتفاع في قيمة CRP في جميع الحالات التي أُصيبت بالإنتان واختلفت درجة الارتفاع باختلاف العامل الممرض، وكان متوسط قيمة CRP أعلى في حالات الإنتان بكل من (Enterococcus، وKlebsella) لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض النقوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط قيمة CRP أعلى في حالات الإنتان بكل من (الفطور، وEcoli) لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- بلغت أطول مدة استشفاء لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد 24 يوماً وذلك عند الإصابة بجراثيم (Klebsella)، في حين بلغت أطول مدة استشفاء لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد 21 يوماً وذلك عند الإصابة بالفطور، وكان متوسط فترة الاستشفاء أعلى في حالات الإنتان بكل من (Klebsella، وEcoli) لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام، في حين كان متوسط فترة الاستشفاء أعلى في حالات الإنتان بكل من

(الفطور، وEnterococcus) لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للفطور فقط.

- حدثت الوفيات في 5 حالات بنسبة 11.1% من مجمل الحالات التي أُصيبت بالإنتان، ولدى المقارنة بين مجموعتي الدراسة كانت نسبة حدوث الوفاة أعلى لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد حيث بلغت 11.8% مقابل 9.1% لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد، دون وجود فارق إحصائي هام.
- لدى تحري حالات الوفيات لدى مرضى الإنتان تبعاً لنوع العامل الممرض المكتشف بالزرع، حدثت الوفاة في جميع حالات الإنتان بجراثيم (Pseudomonas) وفي حالتين من الحالات ذات النتيجة العقيمة للزرع وذلك لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد في حين حدثت حالة الوفاة الوحيدة لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد والتي أُصيبت بعدوى فطرية، مع وجود فارق إحصائي هام بالنسبة للفطور فقط.
- كانت البؤر الإنتانية الصدرية هي أشيع مسببات الوفيات لدى المرضى وذلك بنسبة 60%، حدثت اثنتان من الوفيات لدى مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد نتيجة بؤرة إنتانية صدرية بنسبة 50% فيما حدثت الوفيتان الباقيتان نتيجة بؤرة إنتانية غير موضعة 50% من مجمل الوفيات، في حين حدثت الوفاة الوحيدة لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد نتيجة بؤرة إنتانية صدرية، دون وجود فارق إحصائي هام.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج 4 دراسات عالمية:

الدراسة الأولى: وهي دراسة صينية قام بها Y Y Ren[78] وزملاؤه في الصين، ونشرت في مجلة Chinese journal of pediatrics عام 2021 بعنوان:

Analysis of bloodstream infections in children with acute myeloid leukemia during induction chemotherapies

الدراسة الثانية: وهي دراسة صينية قام بها Jin-Hua CHU[79] وزملاؤه في الصين، ونشرت في مجلة Journal of Experimental Hematology عام 2022 بعنوان:

Single Center Clinical Analysis of Bloodstream Infection Pathogens in Children with Acute Leukemia

الدراسة الثالثة: وهي دراسة برازيلية قام بها Rosângela Aparecida Mendes Silva[80] وزملاؤه في البرازيل، ونشرت في مجلة Supportive Care in Cancer عام 2021 بعنوان:

Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections

الدراسة الرابعة: وهي دراسة هندية قام بها Binitha Rajeswari[81] وزملاؤه في الهند، ونشرت في مجلة Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology عام 2018 بعنوان:

Infections during Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia – Profile and Outcomes: Experience from a Cancer Center in South India

1- المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

كانت دراسة Silva تضم عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 259 حالة من المرضى المصابين بابيضاض الدم الحاد والذين تم تحري الإنتان لديهم خلال مرحلة الهجوع المحدث بالعلاج الكيماوي (وكانت جميع الحالات من نمط ALL) مقابل 227 حالة في دراسة Binitha (وكانت جميع الحالات من نمط ALL) و204 حالات في دراسة Ren (وكانت جميع الحالات من نمط AML)، و93 حالة في دراسة Jin (منهم 74 حالة لديهم ALL بنسبة 79.6% و19 حالة لديهم AML بنسبة 20.4%)، فيما ضمت دراستنا أقل عدد من الحالات حيث اشتملت على 92 حالة (منهم 75 حالة لديهم ALL بنسبة 81.5% و17 حالة لديهم AML بنسبة 18.5%)

الجدول (15): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة					
عدد الحالات الكلي	دراستنا	Ren	Jin	Silva	Binitha
	92	204	**93**	259	227
مرضى ALL	**75 (81.5%)**	0 (0%)	**74 (79.6%)**	259 (100%)	227 (100%)
مرضى AML	17 (18.5%)	204 (100%)	19 (20.4%)	0 (0%)	0 (0%)

2- المقارنة حسب التوزع تبعاً للجنس:

تشابهت دراستنا مع دراسة Silva من حيث أن نسبة الإناث كانت أعلى مقارنة مع الذكور لدى مرضى ALL مع رجحان لدراسة Silva حيث بلغت نسبة الإناث 52.5% مقابل 50.7% للإناث في دراستنا، على عكس دراسة Binitha حيث كانت نسبة الذكور المصابين بـALL أعلى من الإناث المصابات، كما تشابهت دراستنا مع دراسة Ren من حيث أن نسبة الذكور كانت أعلى مقارنة مع الإناث لدى مرضى AML مع رجحان لدراستنا حيث بلغت نسبة الذكور 64.7% مقابل 56.9% للذكور في دراسة Ren.

الجدول (16): المقارنة حسب التوزع تبعاً للجنس					
الجنس	دراستنا			Jin	
	مرضى ALL	مرضى AML	الجميع	مرضى ALL	مرضى AML
ذكر	37 (49.3%)	**11 (64.7%)**	48 (52.2%)	–	–
أنثى	**38 (50.7%)**	6 (35.3%)	44 (47.8%)	–	–
الجنس	Ren		Silva	Binitha	
	مرضى AML		مرضى ALL	مرضى ALL	
ذكر	**116 (56.9%)**		123 (47.5%)	130 (57.3%)	
أنثى	88 (43.1%)		**136 (52.5%)**	97 (42.7%)	

3- المقارنة حسب حدوث الإنتان:

في دراستنا كانت نسبة حدوث الإنتان أعلى لدى مرضى AML وبلغت 64.7% مقابل 45.3% لدى مرضى ALL وبلغت النسبة الكلية 48.9% من مجمل الحالات، أما في دراسة Jin فطُبقت الدراسة على المرضى إيجابي زرع الدم من مرضى الابيضاض الحاد (بكلا نمطيه) وبالتالي فإن جميع الحالات كانت مصابة بالإنتان 100%، وبلغت نسبة حدوث الإنتان في دراسة Binitha قيمة 51.5% من حالات ALL، مقابل 19.3% لحدوث الإنتان في دراسة Silva من حالات ALL أيضاً، ونسبة 13.7% لحدوث الإنتان في دراسة Ren وذلك من حالات AML.

الجدول (17): المقارنة حسب حدوث الإنتان				
حدوث الإنتان	دراستنا		Jin	
	مرضى ALL	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى AML
	34 (45.3%)	11 (64.7%) ⇧	74 (100%)	19 (100%)
حدوث الإنتان	Ren	Silva	Binitha	
	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى ALL	
	28 (13.7%)	50 (19.3%)	117 (51.5%)	

4- المقارنة حسب العضيات المسببة للإنتان:

في دراستنا تساوت نسبة الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام لدى مرضى ALL المصابين بالإنتان، فيما كانت سلبيات الغرام هي أشيع الجراثيم المعزولة لدى مرضى AML، في حين تشابهت دراسة Jin ودراسة Silva ودراسة Binitha من حيث أن سلبيات الغرام كانت أشيع الجراثيم المعزولة لدى مرضى ALL، كما تشابهت دراسة Jin ودراسة Ren من حيث أن إيجابيات الغرام كانت أشيع الجراثيم المعزولة لدى مرضى AML.

أما بالنسبة للجراثيم المعزولة، ففي دراستنا كانت جراثيم (Ecoli) أشيع سلبيات الغرام مشاهدة بنسبة 20% فيما كانت جراثيم (Enterococcus) أشيع إيجابيات الغرام مشاهدة بنسبة 17.7%، وفي دراسة Jin كانت جراثيم (Ecoli) أشيع سلبيات الغرام مشاهدة بنسبة 15.1% تلاها جراثيم (Klebsiella pneumoniae) بنسبة 13.9% من الحالات، فيما كانت جراثيم (Staphylococcus epidermidis) أشيع إيجابيات الغرام مشاهدة بنسبة 10.8% تلاها جراثيم (Streptococcus pneumoniae) بنسبة 6.5%، وفي دراسة Ren كانت جراثيم (Coagulase negative Staphylococcus) أشيع الأنماط المعزولة وذلك بنسبة (26.7%)، ثم جراثيم (Streptococcus وecoli) بنسبة (13.3%) لكل منهما، أما في دراسة Silva فكانت جراثيم (Pseudomonas aeruginosa) الأشيع مشاهدة بنسبة 19% تلاها جراثيم (ecoli) بنسبة 17.2%، وفي دراسة Binitha كانت جراثيم (Pseudomonas aeruginosa) الأشيع مشاهدة بنسبة 20%، تلاها جراثيم (Klebsiella species) بنسبة 17.7%.

الجدول (18): المقارنة حسب العضيات المسببة للإنتان				
العضيات المسببة	دراستنا		Jin	
	مرضى ALL	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى AML
فطور	4 (11.8%)	1 (9.1%)	-	-
إيجابيات الغرام	9 (26.5%)	2 (18.2%)	29 (39.2%)	10 (52.6%)
سلبيات الغرام	9 (26.5%)	6 (54.5%)	45 (60.8%)	9 (47.4%)
(غير محدد) عقيم	12 (35.3%)	2 (18.2%)	-	-
العضيات المسببة	Ren	Silva	Binitha	
	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى ALL	
فطور	2 (6.7%)	4 (8%)	3 (6.7%)	
إيجابيات الغرام	16 (53.3%)	21 (42%)	9 (20%)	
سلبيات الغرام	12 (40%)	39 (78%)	36 (80%)	
(غير محدد) عقيم	-	-	72 (61.5%)	

5- المقارنة حسب البؤرة الإنتانية المسببة للإنتان:

تشابهت دراستنا مع دراسة Binitha من حيث أن البؤرة الإنتانية الصدرية كانت أشيع مصادر الإنتان لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد حيث شكلت نسبة 25% في دراسة Binitha مقابل 35.6% في دراستنا، في حين كان التوضع المعوي للبؤرة الإنتانية الأشيع في دراسة Silva وذلك بنسبة 75% من مجمل الحالات التي حدث لديها الإنتان.

الجدول (19): المقارنة حسب البؤرة الإنتانية المسببة للإنتان

البؤرة الإنتانية	دراستنا		Jin	
	مرضى ALL	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى AML
جلدي	3 (8.8%)	0 (0%)	–	–
صدري	**10 (29.4%)**	**6 (54.5%)**	–	–
معوي	7 (20.6%)	1 (9.1%)	–	–
بولي	6 (17.6%)	1 (9.1%)	–	–
دون توضع	8 (23.5%)	3 (27.3%)	–	–

البؤرة الإنتانية	Ren	Silva	Binitha
	مرضى AML	مرضى ALL	مرضى ALL
جلدي	–	–	14 (9.3%)
صدري	–	6 (12.5%)	**35 (25%)**
معوي	–	**38 (75%)**	30 (20%)
بولي	–	–	4 (2.6%)
مخاطيات	–	–	8 (5.3%)
عجاني	–	–	3 (2%)
دون توضع محدد	–	6 (12.5%)	42 (28%)

6- المقارنة حسب المقاومة للصادات الحيوية:

في دراستنا كانت المقاومة (للأمينوغليكوزيدات) هي الأشيع في حالات الإنتان بالجراثيم إيجابية الغرام وذلك بنسبة 54.5% في حين كانت المقاومة (لمثبطات بيتالاكتاماز+بنسلينات) هي الأشيع في حالات الإنتان بالجراثيم سلبية الغرام وذلك بنسبة 73.3% من مجمل الحالات المصابة بالجراثيم سلبية الغرام، أما في دراسة Jin فكانت المقاومة (للميثيسلين) هي الأشيع في حالات الإنتان بالجراثيم إيجابية الغرام وذلك بنسبة 13.3% في حين كانت المقاومة (للكاربامينازات) هي الأشيع في حالات الإنتان بالجراثيم سلبية الغرام وذلك بنسبة 12.9% من مجمل الحالات المصابة بالجراثيم سلبية الغرام، وفي دراسة Ren كانت المقاومة (للكاربامينازات) موجودة بنسبة 25% من مجمل حالات الإنتان بالجراثيم سلبية الغرام، وفي دراسة Silva فبلغت نسبة المقاومة للفانكومايسين 1.5% من مجمل الحالات المصابة بالجراثيم إيجابية الغرام، فيما كانت المقاومة (للكاربامينازات) هي الأشيع في حالات الإنتان بالجراثيم سلبية الغرام وذلك بنسبة 3.12% من مجمل الحالات المصابة بالجراثيم سلبية الغرام.

الجدول (20): المقارنة حسب المقاومة للصادات الحيوية

العضيات المسببة	دراستنا		Jin	
	إيجابيات الغرام	سلبيات الغرام	إيجابيات الغرام	سلبيات الغرام
مثبطات بيتالاكتاماز+بنسلينات	7 (63.6%)	11 (73.3%)	-	6 (11.1%)
سيفالوسبورينات جيل 3	2 (18.2%)	8 (53.3%)	-	-
الكينولونات	0 (0%)	7 (46.7%)	-	-
أمينوغليكوزيدات	6 (54.5%)	5 (33.3%)	-	-
الفانكومايسين	3 (27.3%)	5 (33.3%)	-	-
الكاربابينماز	0 (0%)	3 (20%)	-	7 (12.9%)
الميثيسلين	-	-	5 (13.3%)	-

العضيات المسببة	Ren	Silva		Binitha
	سلبيات الغرام	إيجابيات الغرام	سلبيات الغرام	مرضى ALL
مثبطات بيتالاكتاماز+بنسلينات	-	-	1 (1.5%)	-
سيفالوسبورينات	-			-
أمينوغليكوزيدات	-	-	1 (1.5%)	-
الفانكومايسين	-	1 (1.5%)	-	-
الكاربابينماز	3 (25%)	-	2 (3.12%)	-

7- المقارنة حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان:

حدثت أعلى نسبة للوفيات لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد المصابين بإنتان الدم في دراسة Ren حيث بلغت 28.6% (حالات AML) مقابل 11.1% للوفيات في دراستنا (معظمها كانت لدى حالات ALL)، في حين بلغت نسبة الوفيات 5.3% في دراسة Binitha (حالات ALL)، فيما كانت أقل نسبة للوفيات في دراسة Jin حيث بلغت 1.07% من الحالات.

الجدول (21): المقارنة حسب نسبة الوفيات لدى مرضى الإنتان					
حدوث الوفاة	دراستنا			Jin	
	مرضى ALL	مرضى AML	الجميع	مرضى ALL	مرضى AML
	4 (11.8%)	1 (9.1%)	5 (11.1%)	1 (1.07%)	
حدوث الوفاة	Ren		Silva	Binitha	
	مرضى AML		مرضى ALL	مرضى ALL	
	8 (28.6%)		-	12 (5.3%)	

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- شيوع إنتان الدم كاختلاط لدى مرضى الابيضاض النقوي الحاد مقارنة مع مرضى الابيضاض اللمفاوي الحاد.
- تُعد البؤر الإنتانية الصدرية أشيع مصادر حدوث إنتان الدم لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد.
- تترافق نقص العدلات بشكل شائع مع حدوث إنتان الدم لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد.
- تُعد جراثيم Ecoli أشيع مسببات إنتان الدم لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد.
- خطورة الإصابة الفطرية لدى مرضى ابيضاض الدم الحاد لاسيما مرضى AML حيث تتطاول فيها مدة الاستشفاء مع إمكانية حدوث الوفاة.
- مقاومة الجراثيم بشكل واسع على الأمينوغليكوزيدات و مثبطات البيتالاكتاماز و البنسلينات بشكل عام، و على سيفالوسبورينات من الجيل الثالث (بشكل خاص سلبيات الغرام).

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- ضرورة المتابعة اللصيقة للأطفال المصابين بابيضاض الدم الحاد أثناء تطبيق العلاج الكيماوي في مرحلة إحداث الهجوع لكشف حالات إنتان الدم باكراً.
- العمل على إزالة جميع عوامل الخطر المضعفة للمناعة لدى هؤلاء الأطفال كونهم معرضين لخطر تطور إنتان دم لاحق.
- العمل على عزل العامل الممرض وتحديد الصاد الحيوي الحساس والبدء به باكراً ما أمكن.
- إمكانية وضع خطة علاجية لأطفال الابيضاض الحاد المصابين بإنتان دم تعتمد بشكل أساسي على الفانكومايسين مضافاً لزمرة الكاربابينماز أو الكينولونات.

Abstract

Introduction:

The treatment of acute leukemia in children involves the use of complex therapeutic strategies that include chemotherapy, radiation therapy, and sometimes stem cell transplantation. Although these treatments are intensive and can contribute to increased remission rates in children, they negatively impact the immune system, making patients more susceptible to infections, including sepsis. This is particularly concerning during the induction phase, as infections are a leading cause of mortality in this population.

Aim:

The aim of this study is to investigate the incidence of infections in children with acute leukemia (both lymphoblastic and myeloid types, during the initial phase of chemotheraoy treatment (Induction therapy). Additionally, the study will assess the main pathogenic factors causing these infections, their reponse to antibiotics and the treatment applied, and determine the mortality rate within this group in relation to the causative pathogens and the site of infection.

Importance:

It is expected that this research will contribute to identifying the most common pathogenic factors causing sepsis in children with acute leukemia during the application of induction phase chemotherapy and their response rate to the experimental treatment plan applied in the children's hospital, which contributes to improving prognosis.

Patients and methods:

Patient data was collected through medical history and clinical examination, in addition to conducting the necessary laboratory investigations, especially (CBC - neutrophil count - CRP - blood culture results and allergies), in addition to investigating the general condition, results of the treatment plan followed, and response to treatment.

Results:

- ✓ The incidence of infection was higher in patients with AML reaching 64.7% compared to 45.3% in patients with ALL, without statistical significant.
- ✓ Mortality was higher in patients with ALL reaching 11.8% compared to 9.1% in patients with AML, without statistical significant.
- ✓ Thoracic location was the most common site of infectious foci in patients in both study groups (ALL and AML), and thoracic infectious foci were the most common cause of death.
- ✓ Enterococcus bacteria were the most common among ALL patients in 17.6%, while Ecoli bacteria were the most common among AML patients in 36.4%.

Conclusion:

In general, sepsis is a common complication in patients with acute leukemia during chemotherapy induction stage, especially cases of AML, with the prevalence of thoracic localization of foci of infection.

Key words: Sepsis, Child, Acute, Leukemia, Chemotherapy, Induction.

المراجع

REFERENCES

1. Karen J, Robert M. Nelson Essentials Of Pediatrics, 8th E, S21 Oncology, Chapter 155, p:1545-1546.
2. Silverman LB, Stevenson KE, O`Brien JE, et al: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocols for children with newly diagnosed acute lymphoplastic leukemia(1985-2000).*Leukemia* 24:320-334,2010.
3. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al:Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoplastic leukemia performed by the ALL-BFM study group frem 1981to 2000. *Leukemia* 24:265-284,2010.
4. P ui CH, Pei D, Sandlund JT, et al: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11 ,12,13A, 13B,and 14 for childhood acute lymphoplastic leukemia . *Leukemia* 24:371-382, 2010.
5. Li Wu, Ming Jin, Ruiqing Wang, et al: Prognostic factors of sepsis in children with acute leukemia admitted to the pediatric intensive care unit. 23:145-426, 2023.
6. Van Eys J, Pullen J, Head D, et al: The French-American-British (FAB) classification of leukemia. The Pediatric Oncology Group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer* 57:1046-1051,1986.
7. Karen J, Robert M. Nelson Essentials Of Pediatrics, 8th E, S21 Oncology, Chapter 155,Clinical Manifestations of Leukemia. p:1546-1547.
8. Karen J, Robert M. Nelson Essentials Of Pediatrics, 8th E, S21 Oncology, Chapter 155, Leukemia Diagnosis, p:1548.
9. Karen J, Robert M. Nelson Essentials Of Pediatrics, 8th E, S21 Oncology, Chapter 155, Treatment of Leukemia , p:1548-1549.
10. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al: Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoplastic leukemia. *N Engl J Med39*:314-319,1993.
11. Siebel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute

lymphoblastic leukemia: a report from the Children′s Oncology Group. *Blood 111:2548-2555,2008.*
12. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al: Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer 101*:1677-1684, 2004.
13. Stuart H, David G, et al: Nathan, Hematology And Oncology Of Infancy And Childhood, Cancer Chemotherapy For Pediatric Patients, Chemotherapy In Children, 46: 1405-1415.
14. Conter V, Valsecchi MG, Silvestri D, et al: Pulses of vincristine and dexamethasone in addition to intensive chemotherapy for children with intermediate- risk acute lymphoplastic leukemia: a multi centre randomised trial. *Lancet* 369:123-131,2007.
15. Schmiegelow K, Schroder H, et al:Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 13:345-351.1995.
16. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R: The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children′s Cancer Study Group A)*Cancer* 26:404-409,1970.
17. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, et al: Acomparative study of central neurvous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 29:381-391,1972.
18. Karen J, Robert M. Nelson Essentials Of Pediatrics, 8th E, S21 Oncology, Acute Melocytic Leukemia, 155: 1549.
19. Signs and Symptoms of Acute Myeloid Leukemia. American Cancer Society.2024.
20. Childhood Acute Myeloid Leukemia. NIH. National Cancer Institute.2024.
21. Treatment of Children with Acute Myloid Leukemia. American Cancer Society.2024.
22. P izzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323-1332,1993.
23. Lee S Schwartzberg, Clin Cornerstone, Neutropenia: etiology and pathogenesis. P Med, 2006.
24. Lehrnbecher T, et al: Guidline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer. PMID : *J Clin Oncol*. 2023.
25. Pulcini CD , et al: Emergency management of fever and neutropenia in children with cancer. PMID:34879488. *Am J Emerg*. 2021.
26. Li Wu, Ming Jin, et al: Prognosis factors of sepsis in children with acute leukemia admitted to the pediatric intensive care unit, Pediatric Blood and Cancer. PMID: 30382.2023.
27. Skokowa J, et al: Severe congenital neutropenias. PMID: 28593997. Nat Rev Dis Primers. 2017.

28. Gudiol C, Janes A, et al: Infections during leukemia treatment in children, 16:125-162, 2017.
29. AAJ Vaillant,et al: Neutropenia .National Institutes of Health NIH: Pubmed. 2024.
30. Boeriu E, et al: Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients. PMID: 35892511. Diagnostics.2022.
31. Cennamo F,Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy.PMID 3493282.Children 2021.
32. Boogaerts MA, Anti-infective trategies in neutropenia. PMID: 8543492, 1995.
33. Stuart H, David G, et al: Nathan, Hematology And Oncology Of Infancy And Childhood,Complications of Acute Leukemia Treatment , Infection, 16:1547-1548.
34. S Susanah, Risk factors associated with sepsis in children with acute lymphoblastic leukemia / 2024.
35. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*:353:i1585. 2016.
36. Lambert V, Matthews A, MacDonell R, Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review. BMJ: 7(3):e014497. 2017.
37. Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children. *J Clin Microbiol*:58(7):e01851–e1919.2020.
38. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. J Pediatr :170:149–55.e554.2016.
39. Choudhary R, Sitaraman S, Choudhary A. Lactate clearance as the predictor of outcome in pediatric septic shock. J Emerg Trauma Shock:;10(2):55–59.2017.
40. Simon Chen et al: Evalution of Inflammatory Biomarkers in Pediatric Hematology-Oncology Patients with Bloodstream Infection. *J Pediatr Hemato Oncol.*2021.
41. J Wilke, et al: Pediatric Sepsis: caises, symptoms and treatment. 2024.
42. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am : 60:367 – 89.2013.
43. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Levine OS, Hajjeh R, Mulholland K, et al, Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet : 374:903 – 11. 2009.
44. Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, Slack MP, Chiphatsi S, Ismail A, Kamau T, Mwangi I, English M, Newton CR, et al. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b Conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya. JAMA ; 296:671 – 8. 2006.

45. Wenger JD. Epidemiology of Haemophilus influenzae type b disease and impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines in the United States and Canada. Pediatr Infect Dis J ; 17:Suppl S132 – 6. 1998.
46. Myint TT, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, Sprenger R, Bonnet E. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. Adv Ther : 30:127 – 51. 2013.
47. Shibl AM, Memish ZA, Al-Kattan KM. Antibiotic resistance and serotype distribution of invasive pneumococcal diseases before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA). Vaccine: 30:Suppl 6 G32 – 6. 2012.
48. Sabatini C, Bosis S, Semino M, Senatore L, Principi N, Esposito S. Clinical presentation of meningococcal disease in childhood. J Prev Med Hyg : 53:116 - 9; PMID: 23240173.2012.
49. Hazelzet JA, Risseeuw-Appel IM, Kornelisse RF, Hop WC, Dekker I, Joosten KF, de Groot R, Hack CE. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. Thromb Haemost : 76:932 - 8; PMID: 8972013.1996.
50. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, Baker CJ, Messonnier NE, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep : 62:RR-2 1 - 28; PMID: 23515099.2013.
51. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis : 52:285 – 92.2011.
52. Joram N, de Saint Blanquat L, Stamm D, Launay E, Gras-Le Guen C. Healthcare-associated infection prevention in pediatric intensive care units: a review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis : 31:2481 – 90. 2012.
53. Hocevar SN, Edwards JR, Horan TC, Morrell GC, Iwamoto M, Lessa FC. Device-associated infections among neonatal intensive care unit patients: incidence and associated pathogens reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. Infect Control Hosp Epidemiol : 33:1200 – 6.2012.
54. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR, Pediatric Prevention Network. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control : 29:152 - 7.2001.
55. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garrè ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in

children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis : 45:1296 – 304.2007.

56. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE, et al, Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. N Engl J Med : 353:2559 – 67. 2005.

57. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev : 8:CD004879; PMID: 22895945. 2012.
58. Jefferson T, Smith S, Demicheli V, Harnden A, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. Lancet : 365:773 - 80; PMID: 15733718. 2005.
59. Chong DC, Raboni SM, Abujamra KB, Marani DM, Nogueira MB, Tsuchiya LR, Neto HJ, Flizikowski FB, de Noronha L. Respiratory viruses in pediatric necropsies: an immunohistochemical study. Pediatr Dev Pathol : 12:211 – 6. 2009.

60. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics : 118:1774 - 93; PMID: 17015575. 2006.
61. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. Respir Med 2002; 96:Suppl B S1 – 7. PMID: 11996399.2002.
62. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr.. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics 2004; 113:701. PMID: 15060215.
63. Finelli L, Fiore A, Dhara R, Brammer L, Shay DK, Kamimoto L, Fry A, Hageman J, Gorwitz R, Bresee J, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. Pediatrics 2008; 122:805 – 11. PMID: 18829805.

64. Hughes WT, Rivera GK, Schell, MJ, et al: Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J MED* 316:1627-1632, 1987.
65. Hatherill M. Sepsis predisposition in children with human immunodeficiency virus. Pediatr Crit Care Med ; 6:Suppl S92 - 8; PMID: 15857567.2005.
66. Steiner I, Aebi C, Ridolfi Lüthy A, Wagner B, Leibundgut K. Fatal adenovirus hepatitis during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer ; 50:647 - 9; PMID: 17278117.2008.
67. Scheier E, Aviner S. Septicemia following rotavirus gastroenteritis. Isr Med Assoc J ; 15:166 - 9; PMID: 23662380 .2013.
68. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. Pediatr Infect Dis J ; 31:1203. 2012.

69. Gudiol C, Cuervo G, et al : Understanding and Managing Sepsismin Patients With Cancer / NIH , 2021.

70. P ui CH, Boyett JM, Hughes WT, et al: Human granulocyte colony-stimulationg factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 336:1781-1787,1997.
71. Sores D ,Arian C, et al: Immunisations and cancer treatment ,Having immunisations during treatment */ Cancer Research* UK, 2023.
72. Yang M, et al: Comparative effectiveness and safety of antibiotic prophylaxis during induction therapy in children with acute leukemia: a systemic review and meta-analysis. PMID: 36921630, *J Hosp* Infect. 2023.
73. D Caselli,KA Dunn, et la: Prophylactic Antibiotics- Childhood Cancer. 2012.
74. MC Dufrayer Y Massaro, et al: Antibiotic prophylaxis in acute childhood leukemia. PMID: 36522273.*Hematol Transfus Cell Ther.*2022.
75. Grose WE, et al: Sulfamethoxazole-trimethoprim for infections in cancer patients. PMID:576166, *JAMA.*1977.
76. Bodey GP, et al: Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections in patients with cancer. PMID:6981174.*Rev Infect.* 1982.
77. AL Kovatch, ER Wald, et al: Oral Trimethoprim/Sulfamethoxazole for prevention of Bacterial Infection During the Induction Phase of Cancer Chemotherapy in Children. *Pediatrics* 76(5):754-760.1985.
78. Y Y Ren, M Ruan, L X Chang, T F Liu, et all. 2021-Analysis of bloodstream infections in children with acute myeloid leukemia during induction chemotherapies. Chinese journal of pediatrics, 59 (6), P: 501-505.
79. Jin-Hua CHU; Kang-Kang LIU; Ning-Ling WANG; Song-Ji TU; Hua-Ju CAI; Zheng-Yu WU; Lin-Hai YANG; Zhi-Wei XIE. 2022-Single Center Clinical Analysis of Bloodstream Infection Pathogens in Children with Acute Leukemia. Journal of Experimental Hematology, 6, P: 357-360.
80. Rosângela Aparecida Mendes Silva, Regina Maria Holanda de Mendonça, Simone dos Santos Aguiar, Júlia Cervellini Yajima, Fernando Augusto Lima Marson, Silvia Regina Brandalise, Carlos Emílio Levy. 2021-Induction therapy for acute lymphoblastic leukemia: incidence and risk factors for bloodstream infections. Supportive Care in Cancer, P: 1-8.
81. Binitha Rajeswari, Reghu K, Sukumaran Nair, CS Guruprasad, Manjusha Nair, Priyakumari Thankamony, Kusumakumary Parukutty. 2018-Infections during Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia – Profile and Outcomes: Experience from a Cancer Center in South India. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, 39 (2), P: 188-191.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Pediatric

Sepsis in Child with Acute Leukemia during Chemotherapy Induction Stage

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Hanaa Majed Budairy

Supervisor:

Prof. Dr. Issam Anjaq
Professor in Department of Pediatric Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2025